

Synthese neuartiger N-Heterocyclen als Template für Kinase-Inhibitoren

Vom Fachbereich Chemie der Technischen Universität Darmstadt
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

genehmigte
Dissertation

vorgelegt von

Hannes Koolman, M. Sc.
aus Karlsruhe

Berichterstatter:	Prof. Reggelin
Mitberichterstatter:	Prof. Schmidt
Tag der Einreichung	29.10.10
Tag der mündlichen Prüfung	13.12.10
Darmstadt 2011	

D17

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Prof. Michael Reggelin am Clemens Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität Darmstadt im Zeitraum von September 2007 bis Oktober 2010 angefertigt. Die praktischen Arbeiten wurden in den Laboratorien von Merck Serono, Darmstadt durchgeführt.

Danksagung

Ich danke *Prof. Michael Reggelin* für die Betreuung der vorliegenden Arbeit. Das mir entgegengebrachte Vertrauen sowie die gewährte Freiheit bei der Durchführung haben die Entstehung dieser Arbeit erst möglich gemacht.

Für die Übernahme des Korreferats danke ich *Prof. Boris Schmidt*. Die Möglichkeit auch an seinen Arbeitskreiseminaren teilnehmen zu können war stets eine sehr gute Gelegenheit, Themen der Medizinischen Chemie kritisch zu diskutieren.

Herrn *Dr. Henning Böttcher* danke ich recht herzlich für die Vorbereitung und Betreuung der Zusammenarbeit, die Ermöglichung der Finanzierung und Durchführung der Arbeit bei Merck Serono, sowie das erwiesene Vertrauen.

Meinem Mentor *Dr. Timo Heinrich* danke ich für die intensive und lehrreiche Betreuung. Sein stetes Interesse und wertvolle Anregungen haben die Arbeit mit geprägt.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe *Reggelin* möchte ich herzlich für die Aufnahme in den Arbeitskreis danken. Die ausgezeichnete Atmosphäre, die stetige Hilfsbereitschaft sowie zahlreiche fachliche und persönliche Ratschläge auf dem Fluchtbalkon werde ich nicht vergessen. Für die gewissenhafte Korrektur und die wertvollen Anmerkungen zu dieser Arbeit danke ich insbesondere Herrn *Dipl. Chem. Oliver Müller*.

Den Mitarbeitern der Computerchemie bei Merck Serono, Herrn *Dr. Paul Czodrowski* und Frau *Dr. Mireille Krier* danke ich für ihre Beiträge und Diskussionen. Für die kristallographischen Untersuchungen danke ich Herrn *Dr. Djordje Musil*. Seine Unterstützung hat manches Ergebnis erst sichtbar gemacht. Aus dem Bereich WL gilt mein Dank insbesondere Herrn *Dipl. Chem. Markus Knoth* für die Erfüllung von Sonderwünschen und Diskussionen im Bereich der Spektroskopie.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden an folgenden Stellen vorgestellt, veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht:

Heinrich, T.; Koolman, H. „Azaindolderivate", DE102008052943A1.

Koolman, H.; Heinrich T.; Böttcher, H.; Rautenberg, W.; Reggelin, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1879-1882.

Heinrich, T.; Koolman, H. „Azaindolderivate", WO2010046013A1.

Heinrich, T.; Koolman, H. „Thiazolderivate“, *Deutsche Patentanmeldung* eingereicht Nr. 102009058280.0 (12/2009); *Internationale Patentanmeldung* eingereicht (08/2010).

Koolman, H.; Heinrich, T.; Reggelin, M. *Synthesis* **2010**, *18*, 3152-3162.

Koolman, H.; Heinrich, T.; Musil, D.; Krier, M.; Reggelin, M. *Acta Crystallogr., Sect. F* **2011**, eingereicht.

Vortrag: „Syntheses of 2,3-Diaryl-substituted 5-CN-4-Azaindoles: Inhibitors of c-Met and p38-kinases“, *Nachwuchswissenschaftler-Symposium Bioorganische Chemie 2009* in Hannover (28.-30.09.2009).

Vortrag: „Syntheses of Novel N-Heterocycles as Templates for Kinase Inhibitors“, *Vortragsreihe Organische Chemie Merck WS09/10* in Darmstadt (14.01.2010).

Kurzvortrag und Posterpräsentation „Pyrrolo[2,3-*d*]thiazoles – Novel Scaffolds for Kinase Inhibitors“, *Doktorandentag TU Darmstadt* (07.07.10).

Posterpräsentation: Koolman, H.; Heinrich, T.; Reggelin, M. „Syntheses of 2,3-Diaryl-substituted 5-CN-4-Azaindoles: Inhibitors of c-Met and p38-kinases“, *Frontiers in Medicinal Chemistry* in Heidelberg (15.-18.03.2009).

"Pharmaentwicklung ist nicht einfach. Auch die Konzerne wollen bessere Arzneimittel. Es gibt aber derzeit keine.

Wenn die Firmen Fortschritte vorgaukeln, die sie in Wahrheit nicht haben, sprechen sie von Innovationen."

Peter Sawicki (IQWiG-Chef bis 08/2010)

Inhaltsverzeichnis

1	Proteinkinasen	1
1.1	Targets für die molekulare Tumorthherapie.....	1
1.2	Struktur von Proteinkinasen.....	4
1.3	Funktion und Regulation von Proteinkinasen	8
1.4	Enzymkinetik von Kinasen.....	12
2	Entwicklung von Kinase-Inhibitoren	15
2.1	Wirkungsweise und Bindungsmodi von Kinase-Inhibitoren (NCE).....	15
2.2	Spezifität von Kinase-Inhibitoren	17
2.3	Aktuelle NCE-Beispiele.....	18
2.4	Ansätze zum Design von Kinase-Inhibitoren	21
3	Aufgabenstellung.....	29
4	Stand der Forschung	31
4.1	Bekannte Synthesen von 2,3-Diaryl-Azaindolen	31
4.2	Synthesen von Indolen nach Larock.....	34
5	Ergebnisse	37
5.1	2,3-Diaryl-substituierte (Aza-)Indole	37
5.1.1	Synthesen mittels interner Alkine.....	37
5.1.1.1	Reaktivität von Iodanilinen in der Indol-Synthese.....	38
5.1.1.2	Reaktivität von o-Iodaminopyridinen in der Azaindolsynthese	39
5.1.1.3	Variabler Zugang zu 2-Aryl-Substitutionen am 4-Azaindol	49
5.1.2	Synthesen mittels terminaler Alkine.....	52
5.1.2.1	Syntheseversuche mittels intramolekularer Aminopalladierung/ Reduktive-Eliminierung	52
5.1.2.2	Synthesen über intramolekulare nukleophile Addition von Aminen an Alkine.....	55
5.1.2.3	Variabler Zugang zur 3-Aryl-Substitution	57

5.1.3	2,3-Diaryl-4-Azaindole: Inhibitoren von p38 und c-Met	63
5.1.3.1	Einleitung und Motivation	63
5.1.3.2	Synthesen und Evaluation der biochemischen Daten	66
5.1.3.3	Diskussion möglicher Bindemodi der 4-Azaindole in p38 und c-Met.....	75
5.1.3.4	Selektivität der Verbindungen 18k und 18u	77
5.1.3.5	Löslichkeit und zelluläre Aktivitäten ausgewählter Verbindungen	78
5.1.4	6-substituierte 2,3-Diphenyl-5-Azaindole	81
5.1.5	Synthese von 7-Azaindolen mit variabler 2-Aryl-Substitution	83
5.2	Synthese neuartiger MetAP2-Hemmstoffe auf Basis von Indol-Synthesen nach Larock	88
5.3	Synthese von Pyrrolothiazolen	95
5.3.1	Einleitung und Motivation	95
5.3.2	5-Substituierte Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazole	101
5.3.2.1	Syntheseveruche mittels direkter Alkinylierung/Cyclisierung.....	101
5.3.2.2	Synthesen mittels baseninduzierter Cyclisierung	102
5.3.3	Variable Synthese von 2-substituierten Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazolen.....	107
5.3.4	Synthese von 6-substituierten Pyrrolothiazolen	112
5.3.5	Syntheseveruche zu Pyrrolothiazolen über Larock-Reaktion.....	116
5.3.6	Pyrrolothiazole als neuartige Template für Kinase-Inhibitoren.....	117
5.3.6.1	Bestätigung als bevorzugtes Strukturelement	117
5.3.6.2	Bestätigung des Scaffolds durch Cokristall-Strukturanalyse	121
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	125
7	Experimenteller Teil.....	131
7.1	Allgemeine Arbeitsmethoden	131
7.2	Darstellung von 2,3-Diaryl-(aza)indolen.....	134
7.2.1	AAV-1: Synthese von (Aza)indolen	134
7.2.1.1	Herstellung von 2,3-Diphenyl-indol 42a	134
7.2.1.2	Herstellung von 2,3-Diphenyl-5-cyano-indol 42b	135
7.2.1.3	Herstellung von 2,3-Diphenyl-5-trifluormethyl-indol 42c	135
7.2.1.4	Herstellung von 2,3-Diphenyl-indol-5-methylester 42d	136
7.2.2	Iodierung der Aminopyridine	137
7.2.2.1	Herstellung von 6-Amino-5-iodnicotinonitril 44a	137

7.2.2.2	Herstellung von 2-Amino-3-Iod-5-methylpyridin 44b	138
7.2.2.3	Herstellung von 5-Amino-6-iodpicolinonitril 46	139
7.2.3	Synthesen der <i>N</i> -unsubstituierten Azaindole nach AAV-1	140
7.2.3.1	Herstellung von 2,3-Diphenyl-7-azaindol 48	140
7.2.3.2	Herstellung von 2,3-Diphenyl-5-methyl-7-azaindol 45	140
7.2.3.3	Herstellung von 2,3-Diphenyl-6-chlor-5-azaindol 50	141
7.2.4	Synthesen der <i>N</i> -methylierten Aminopyridine	142
7.2.4.1	Herstellung von 5-Iod-6-(methylamino)nicotinonitril 56	142
7.2.4.2	Herstellung von 2-Amino-3-Iod- <i>N</i> -methylpyridin 40b	142
7.2.4.3	Herstellung von <i>N</i> -Methylpyridiniumtriflat 59	143
7.2.5	Synthesen der <i>N</i> -methylierten Azaindole nach AAV-1	144
7.2.5.1	Herstellung von <i>N</i> -Methyl-2,3-diphenyl-7-azaindol 61a	144
7.2.5.2	Herstellung von <i>N</i> -Methyl-2,3-diphenyl-5-cyano-7-azaindol 61b	145
7.2.6	Synthesen der <i>N</i> -THP-geschützten Iodaminopyridine	146
7.2.6.1	Herstellung von 2-(Tetrahydropyranyl-amino)-3-iod-5-cyanopyridin 64	146
7.2.6.2	Herstellung von 2-(Tetrahydropyranyl-amino)-3-iod-5-cyanopyridin 65	147
7.2.7	Synthesen der 2,3-Diphenyl-5-cyano-azaindole	147
7.2.7.1	Herstellung von <i>N</i> -THP-geschütztem 7-Azaindol 67	147
7.2.7.2	Entschützung zum 2,3-Diphenyl-5-cyano-7-azaindol 19a	148
7.2.7.3	Herstellung von 2,3-Dipyridinyl-5-cyano-7-azaindol 18b ("one pot")	149
7.2.7.4	Herstellung von 2-TES-substituiertem 3-(4-Fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindol 68a	150
7.2.8	AAV-2: Synthesen zweifach substituierter Alkine	151
7.2.8.1	Herstellung von 1,2-Di(pyridin-4-yl)ethin 17d	151
7.2.8.2	Herstellung von Triethyl((4-fluorphenyl)ethinyl)silan 66a	152
7.2.8.3	Herstellung von Triethyl((3-Chlor-4-fluorphenyl)ethinyl)silan 66b	152
7.2.9	Synthesen der 2-Iod-5-cyano-4-azaindole	153
7.2.9.1	Iodierung zum 2-Iod-5-cyano-4-azaindol 73a	153
7.2.9.2	Direkte Herstellung von 2-Iod-5-cyano-4-azaindol 73a	154
7.2.9.3	Direkte Herstellung von 2-Iod-5-cyano-4-azaindol 73b	155
7.2.10	AAV-3: Synthesen der 2,3-Diaryl-substituierten 5-cyano-4-azaindole (Route B)	156
7.2.10.1	Herstellung von 3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyridin-3-yl)-5-cyano-4-azaindol 18c	157
7.2.10.2	Herstellung von 2-(2-Chlorpyridin-4-yl)-3-(4-fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindol 18t	158

7.2.10.3	Herstellung von 3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyrimidin-5-yl)-5-cyano-4-azaindol 18u	159
7.2.10.4	Herstellung von 3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-(pyrimidin-5-yl)-5-cyano-4-azaindol 18v	160
7.2.10.5	Herstellung von 2-(2-Aminopyridin-4-yl)-3-(3-chlor-4-fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindol 18w	161
7.2.10.6	Herstellung von 2-(2-(Benzylamino)pyridin-4-yl)-3-(3-chlor-4-fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindol 18x	162
7.2.10.7	Herstellung von 2-(6-Aminopyridin-3-yl)-3-(3-chlor-4-fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindol 18y	163
7.2.10.8	Herstellung von 2-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-3-(3-chlor-4-fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindol 18z	164
7.2.10.9	Herstellung von 3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-(7-azaindol-5-yl)-5-cyano-4-azaindol 18aa	165
7.2.11	Synthesen der Vorstufen zur baseninduzierten Azaindolsynthese	166
7.2.11.1	Herstellung von <i>N</i> -Trifluoracetyl-2-amino-5-cyano-3-iod-pyridin 60	166
7.2.11.2	Herstellung von 6-Amino-5-(phenylethynyl)nicotinonitril 76a	166
7.2.11.3	Herstellung von 5-Amino-6-(pyridin-4-ylethynyl)nicotinonitril 83a	167
7.2.11.4	Herstellung von 5-Amino-6-(pyrimidin-5-yl-ethynyl)nicotinonitril 83b	168
7.2.12	Synthesen der 3-Iod-5-cyano-azaindole	169
7.2.12.1	Cyclisierung zum 5-Cyano-3-iod-2-phenyl-7-azaindol 79a	169
7.2.12.2	Iodierung zum 5-Cyano-3-iod-2-phenyl-7-azaindol 79a	170
7.2.13	Synthese der <i>N</i> -geschützten 3-Iod-7-azaindole	170
7.2.13.1	Herstellung von <i>N</i> -Methyl-3-iod-2-phenyl-7-azaindol 80	170
7.2.13.2	Herstellung von <i>N</i> -Boc-3-iod-2-phenyl-7-azaindol 81	171
7.2.14	AAV-4: Direkte Synthesen der <i>N</i> -Boc-3-iod-azaindole	172
7.2.14.1	Herstellung von <i>N</i> -Boc-3-iod-2-phenyl-7-azaindol 81	172
7.2.14.2	Herstellung von <i>N</i> -Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 82a	173
7.2.14.3	Herstellung von <i>N</i> -Boc-3-iod-2-phenyl-4-azaindol 82b	173
7.2.14.4	Herstellung von <i>N</i> -Boc-3-iod-2-(pyrimidin-5-yl)-4-azaindol 82c	174
7.2.15	Synthesen der Boronsäuren 87	175
7.2.15.1	Herstellung von Pyridin-4-yl-boronsäure 87a	175
7.2.15.2	Herstellung von <i>N</i> -Benzyl-4-chlor-2-aminopyridin 89b	176
7.2.15.3	Herstellung von 2-(Benzylamino)pyridin-4-yl-boronsäure 87b	177
7.2.16	AAV-5: Synthesen der 2,3-Diaryl-substituierten 5-Cyano-azaindole (Route A)	177
7.2.16.1	Herstellung von <i>N</i> -Methyl-2,3-diphenyl-5-cyano-7-azaindol 61b	178

7.2.16.2	Herstellung von 5-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-2-phenyl-7-azaindol 19b	179
7.2.16.3	Herstellung von 5-Cyano-3-(furan-3-yl)-2-phenyl-7-azaindol 19f	180
7.2.16.4	Herstellung von 5-Cyano-3-(3-hydroxyphenyl)-2-phenyl-7-azaindol 19g	181
7.2.16.5	Herstellung von 5-Cyano-3-(4-nitrophenyl)-2-phenyl-7-azaindol 19h	182
7.2.16.6	Herstellung von 5-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18d	183
7.2.16.7	Herstellung von 5-Cyano-3-(4-methylsulfonyl-phenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18e	184
7.2.16.8	Herstellung von 5-Cyano-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18f ..	185
7.2.16.9	Herstellung von 5-Cyano-3-phenyl-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18g	186
7.2.16.10	Herstellung von 5-Cyano-3-(4-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18h	187
7.2.16.11	Synthese von 5-Cyano-3-(4-bromphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18i	187
7.2.16.12	Herstellung von 5-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18j	188
7.2.16.13	Herstellung von 5-Cyano-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18k	189
7.2.16.14	Herstellung von 5-Cyano-3-(3-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18l	190
7.2.16.15	Herstellung von 5-Cyano-3-(3-fluor-4-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18m	191
7.2.16.16	Herstellung von 5-Cyano-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18n ..	192
7.2.16.17	Herstellung von 5-Cyano-3-(3,4-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18o	193
7.2.16.18	Herstellung von 5-Cyano-3-(3-chlor-3-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18p	193
7.2.16.19	Herstellung von 5-Cyano-3-(3,4-difluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18q ..	194
7.2.16.20	Herstellung von 5-Cyano-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 18r	195
7.2.16.21	Herstellung von 5-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-2-(phenyl)-4-azaindol 18s	196
7.2.16.22	Herstellung von 5-Cyano-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyrimidin-5-yl)-4-azaindol 18ab ..	197
7.2.17	Derivatisierung des 5-Cyano-4-azaindols 18k	198
7.2.17.1	Hydrolyse zum 5-Carboxamido-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 88	198
7.2.17.2	Hydrolyse zum 5-Carboxy-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 89	199
7.2.17.3	Herstellung des 5-(<i>N</i> -(2-morpholinoethyl)-carboxamido-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 90	200
7.2.18	Synthese von 6-Amino-5-Azaindolen	201
7.2.18.1	Herstellung von 6-Morpholinyl-2,3-diphenyl-5-azaindol 95a	201
7.2.18.2	Herstellung von 6-(<i>N</i> -Methyl-piperazinyl)-2,3-diphenyl-5-azaindol 95b	202
7.2.19	Synthese von 2,3-Diaryl-substituierten 7-Azaindolen	203
7.2.19.1	Herstellung von <i>N</i> -Benzyl-4-((triethylsilyl)ethinyl)pyridin-2-amin 102	203
7.2.19.2	Herstellung von 3-(<i>N</i> -Benzylaminopyridin)-2-triethylsilyl-7-azaindol 101	204
7.2.19.3	Herstellung von 3-(<i>N</i> -Benzylaminopyridin)-7-azaindol MSC2213007	205

7.3	Darstellung von 2-(Methylpyrrolidin)-indolen (MetAP2-Inhibitoren)	206
7.3.1	Synthese der Pyrrolidin-Vorstufen	206
7.3.1.1	Herstellung von Homoprolinol 113	206
7.3.1.2	Herstellung von <i>N</i> -Purin-homoprolinol 114	206
7.3.1.3	Herstellung von <i>N</i> -(<i>N'</i> -Boc-Purin)-homoprolinol 115	207
7.3.1.4	Herstellung von <i>N</i> -Boc-homoprolinol 118	208
7.3.1.5	Herstellung von <i>N</i> -Boc-homoprolinal 129	208
7.3.1.6	Herstellung des Ohira-Bestmann-Reagenz 130	209
7.3.1.7	Herstellung von <i>N</i> -Boc-2-(prop-2-ynyl)pyrrolidin 128	209
7.3.2	Herstellung von 2-(<i>N</i> -Boc-methylpyrrolidin)-5-methylcarboxy-indol 131a	210
7.3.3	Herstellung von Triazolopyrimidin 126a	211
7.4	Darstellung von Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazolen	212
7.4.1	Synthese der Iod-aminothiazol-Vorstufen	212
7.4.1.1	Herstellung von 2-Chlorthiazol-4-carbonsäure 152c	212
7.4.1.2	AAV-6: Synthesen der <i>N</i> -Boc-aminothiazole	212
7.4.1.2.1	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-aminothiazol 153a	213
7.4.1.2.2	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-2-(pyridin-4-yl)-thiazol 153b	213
7.4.1.2.3	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-2-chlorthiazol 153c	214
7.4.1.3	AAV-7: Synthesen der <i>N</i> -Boc-4-amino-5-iodthiazole	215
7.4.1.3.1	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-5-iodthiazol 149a	215
7.4.1.3.2	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-5-iod-2-(pyridin-4-yl)-thiazol 149b	216
7.4.1.3.3	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-2-chlor-5-iodthiazol 149c	216
7.4.2	AAV-8: Synthesen der Alkynyl-aminothiazole	217
7.4.2.1	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol 157a	217
7.4.2.2	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-5-(3-phenylpropinyl)thiazol 157b	218
7.4.2.3	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-5-((triethylsilyl)ethinyl)thiazol 157c	219
7.4.2.4	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-5-((3-aminophenyl)ethinyl)thiazol 157d	220
7.4.2.5	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-5-(pyridin-4-ylethinyl)thiazol 157e	221
7.4.2.6	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-5-((3-hydroxyphenyl)ethinyl)thiazol 157f	222
7.4.2.7	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-5-((3-(benzylamino)phenyl)ethinyl)thiazol 157g	223
7.4.2.8	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-5-((2-(benzylamino)pyridin-4-yl)ethinyl)-thiazol 157h	224
7.4.2.9	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-5-((2-(<i>N</i> -Boc-amino)pyridin-4-yl)ethinyl)-thiazol 157i	225
7.4.2.10	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-2-chlor-5-((triethylsilyl)ethinyl)thiazol 157j	225
7.4.2.11	Herstellung von <i>N</i> -Boc-4-amino-5-(phtalimidopropinyl)thiazol 157k	226

7.4.3	AAV-9: Baseninduzierte Cyclisierung zu den Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazolen	227
7.4.3.1	Herstellung von 5-(4-Fluorphenyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140a	227
7.4.3.2	Herstellung von 5-(Benzyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140b	228
7.4.3.3	Herstellung von Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140c	229
7.4.3.4	Herstellung von 5-(2-Aminophenyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140d	229
7.4.3.5	Herstellung von 5-(Pyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140e	230
7.4.3.6	Herstellung von 5-(2- <i>N</i> -Benzyl-aminophenyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140g	231
7.4.3.7	Herstellung von 5-(2-(<i>N</i> -Benzyl)-aminopyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140h	232
7.4.3.8	Herstellung von 5-(2-aminopyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140i	232
7.4.4	Synthesen der 2-substituierten Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazole	233
7.4.4.1	Halogenierung zum <i>N</i> -Boc-4-amino-2-chlor-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)-thiazol 157l	233
7.4.4.2	Cyclisierung zum 2-Chlor-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140l	234
7.4.4.3	AAV-10: Arylierung in 2-Position der Alkynyl-aminothiazole	234
7.4.4.3.1	Herstellung von <i>N</i> -Boc-2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)-thiazol 157m	235
7.4.4.3.2	Herstellung von <i>N</i> -Boc-2-(2-aminopyridin-3-yl)-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)-thiazol 157n	236
7.4.4.3.3	Herstellung von <i>N</i> -Boc-2-(2-amino-5-((<i>N</i> -Boc-piperidin-4-yl)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl)-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol 157o	237
7.4.4.4	Herstellung von 2-(2-aminopyridin-3-yl)-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140m	238
7.4.4.5	Herstellung von 2-(2-Aminopyridin-3-yl)-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140n	239
7.4.4.6	Herstellung von 2-(2-Amino-5-((<i>N</i> -Boc-piperidin-4-yl)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl)-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140o	240
7.4.4.7	Entschützung zum 2-(2-Amino-5-((piperidin-4-yl)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl)-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol-Dihydrochlorid 140p	241
7.4.4.8	Herstellung von 5-(4-Fluorphenyl)-2-(morpholinyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140r	242
7.4.4.9	Herstellung von 5-(4-Fluorphenyl)-2-(4-(pyridin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140s	243
7.4.5	Synthesen der 6-substituierten Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazole	244
7.4.5.1	Herstellung von 6-Benzyl-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140t	244
7.4.5.2	Herstellung von 6-Benzyl-2-(pyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140u	245
7.4.5.3	Synthese von 6-(<i>tert</i> -Butyl-propinyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140v	246
7.4.5.3.1	Herstellung von <i>N</i> -Boc- <i>N</i> -((<i>tert</i> -Butyl-propinyl)-allyl)-4-amino-5-iodthiazol 150c	246
7.4.5.3.2	Herstellung von 6-(<i>tert</i> -Butyl-propinyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140v	247

7.4.5.4	Herstellung von 6-((2- <i>tert</i> -Butyl-7-azaindol-3-yl)methyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]-thiazol 140w	248
7.4.5.5	Herstellung von 6-((2- <i>tert</i> -Butyl-5-carboxymethyl-indol-3-yl)methyl)-pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140x	249
8	Anhang	251
8.1	Röntgenstrukturen	251
8.1.1	<i>tert</i> -Butyl 5-Iodthiazol-4-ylcarbamate 149a	251
8.1.1.1	Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)	252
8.1.1.2	Bindungslängen [\AA] und Bindungswinkel [deg]	253
8.1.1.3	Anisotrope Auslenkungsparameter [\AA^2]	253
8.1.1.4	Torsionswinkel [deg].....	254
8.1.1.5	Wasserstoffbrücken.....	255
8.1.2	Protein-Co-Kristallstruktur von FAK mit 140v	255
8.1.2.1	Strukturverbesserung (Refinement)	255
8.1.2.2	Ramachandran-Analyse.....	256
8.1.3	Vergrößerte Darstellung der Abbildung 5.6.....	257
8.1.4	Vergrößerte Darstellung der Abbildung 5.11	258
8.2	Literaturverzeichnis	259

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Besondere Eigenschaften von Krebszellen.....	1
Abbildung 1.2:	Das menschliche Kinom	4
Abbildung 1.3:	Ribbon-Darstellung der Kristallstruktur der PKA	5
Abbildung 1.4:	Kristallstruktur der ATP-Bindungstasche in PKA.....	6
Abbildung 1.5:	Schematisch dargestellte ATP-Bindungstasche der PKA.....	7
Abbildung 1.6:	Wirkungsmechanismen von Kinasen.	9
Abbildung 1.7:	Aktive und inaktive Konformation am Beispiel der Insulin-Rezeptor-Kinase	11
Abbildung 1.8:	N-terminales Ende der Aktivierungsschleife.....	12
Abbildung 1.9:	Phosphoryltransferreaktion bei Kinasen.....	12
Abbildung 1.10:	Zusammenhang zwischen K_i -Wert und der IC_{50}	14
Abbildung 1.11:	Theoretische Beziehung zwischen $K_{D,ATP}$ und zellulärer Potenz eines ATP-kompetitiven Inhibitors.....	14
Abbildung 2.1:	Schematische Darstellung von allosterischen Bindestellen für Kinaseinhibitoren .	16
Abbildung 2.2:	Beispiele für PKI des Typs I und II	19
Abbildung 2.3:	Aktuelle Beispiele für Proteinkinaseinhibitoren	20
Abbildung 2.4:	Beispiele für allosterische Kinaseinhibitoren	21
Abbildung 2.5:	Auswahl an „bevorzugten Strukturen“ für Proteinkinaseinhibitoren.	24
Abbildung 2.6:	Beispielverbindungen mit vicinaler 1,2-Diaryl-Substitution	26
Abbildung 3.1:	Angestrebte 4- und 7-Azaindole 18 und 19	30
Abbildung 3.2:	Schematische Darstellung eines neuartigen Heterocyclus 20 mit Donor-Akzeptor-Motiv.....	30
Abbildung 5.1:	Bekannte 4-Azaindole als p38- und c-Met-Inhibitoren	65
Abbildung 5.2:	Verbindung 18ab , synthetisiert über Route A in Schema 5.25	74
Abbildung 5.3:	Docking der Verbindung 18d in p38.....	75
Abbildung 5.4:	Docking der Verbindungen 18d , 18u und 18ab in c-Met	76
Abbildung 5.5:	Selektivitätsprofil für die Verbindungen 18k und 18u	77
Abbildung 5.6:	Selektivitätsprofil für die Verbindungen MSC2213007 und MSC2269602	84
Abbildung 5.7:	Geplante Indole 107 mit Ethyl-Pyrrolidin-Substituent in 3-Position.....	88
Abbildung 5.8:	Von Fürstner <i>et al.</i> eingesetzte Alkine 123-125 bzw. Prolin-Derivate 119-122 zur versuchten direkten Alkinylierung.....	92
Abbildung 5.9:	Grundstruktur der Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazole 140 , sowie Pyrrolo[3,2- <i>d</i>]thiazole 141	97
Abbildung 5.10:	Kristallstruktur von 149a	100

Abbildung 5.11:	Selektivitätsprofil ausgewählter Pyrrolothiazole 140	118
Abbildung 5.12:	Vergleich des molekularen, elektrostatischen Potentials (MEP)	120
Abbildung 5.13:	Ribbon-Darstellung der ATP-Bindungstasche des Cokristalls der Verbindung 140v mit dem FAK-Protein	122
Abbildung 5.14:	Ribbon-Darstellung der ATP-Bindungstasche des Cokristalls der Verbindung 140v mit dem FAK-Protein (2. Bindungsmodus)	123
Abbildung 6.1:	In Kapitel 5.1.3 beschriebene Kinaseinhibitoren	126
Abbildung 6.2:	Über Larock-Strategie realisierter Multikinaseinhibitor MSC2213007	126
Abbildung 6.3:	Neue MetAP-2 Leitstruktur 126a	127
Abbildung 6.4:	Vorschlag für mögliche weitere Pyrrol-annelierte Heterocyclen mit Akzeptor- Donor-Motiv	128

Schemaverzeichnis

Schema 3.1:	Angestrebte, funktionalisierte (Aza-)Indole	29
Schema 4.1:	Zusammenfassende Darstellung bekannter direkter Synthesestrategien zu 2,3-Diaryl-Azaindolen mittels Aufbau des Pyrrolrings.	32
Schema 4.2:	Postulierter Mechanismus der Indol-Synthese nach Larock.	34
Schema 5.1:	Modellreaktion zur Synthese von 2,3-Diphenyl(aza)indolen	37
Schema 5.2:	Synthese der o-Iodaminopyridine 44a und 46	39
Schema 5.3:	Tautomerie der Amidin-Partialstruktur in 44a	40
Schema 5.4:	Synthese des Methyl-substituierten Iodaminopyridins 44b	41
Schema 5.5:	Synthese der N-substituierten o-Iodaminopyridine 56 und 40b	43
Schema 5.6:	Darstellung des Methyl-Pyridinium-Triflats 59	43
Schema 5.7:	Synthese der THP-geschützten o-Iodaminopyridine 64 und 65	45
Schema 5.8:	Synthese des 1,2-Dipyridinylacetylen 17d	47
Schema 5.9:	Synthese des <i>p</i> -Fluorphenylalkin 66a	47
Schema 5.10:	Nebenreaktion in der Larock-Chemie unter Verwendung von TMS-Alkinen	48
Schema 5.11:	Retrosynthetische Darstellung eines Zugangs zu variablen 2-Aryl-Substituenten	49
Schema 5.12:	Synthese der 4-Azaindol-Template 73a-b	50
Schema 5.13:	Synthese des Alkins 66b für die Larock Synthese von 4-Azaindolen.....	50
Schema 5.14:	Exemplarische Suzuki-Miyaura Kupplung in 2-Position des 4-Azaindols 73a	51
Schema 5.15:	Zusammenfassende Darstellung der Syntheseroute zu 2,3-Diaryl-4- Azaindolen 18	52
Schema 5.16:	Retrosynthese von 2,3-Diaryl-Azaindolen nach Cacchi	53
Schema 5.17:	Synthesversuche zu 2,3-Diaryl-7-Azaindolen nach Cacchi	53
Schema 5.18:	Auswahl an literaturbekannten Cyclisierungen von o-Aminoalkinylpyridinen zu Azaindolen	55
Schema 5.19:	Neue retrosynthetische Analyse des Azaindols 15	56
Schema 5.20:	Synthese des 3-Iod-7-azaindols 79a	56
Schema 5.21:	Alternative Synthese des 3-Iod-7-azaindols 79a	56
Schema 5.22:	Pd-katalysierte Phenylierung mit Methyl-geschütztem Azaindol 83	58
Schema 5.23:	Carbamatschätzung von 79a und exemplarische Arylierung/Entschätzungs- Sequenz.....	59
Schema 5.24:	Retrosynthetische Zusammenfassung der variablen Synthese von 4- und 7-Azaindolen.....	60

Schema 5.25:	Zusammenfassung der Synthesen von 4-Azaindolen 18	66
Schema 5.26:	Geplante 2-Aryl-Variation des 4-Azaindols 18d	69
Schema 5.27:	Weitere, geplante 2-Aryl-Variation des 4-Azaindols 18m	71
Schema 5.28:	Synthese der Boronsäuren 87a und 87b	71
Schema 5.29:	Zusammenfassende SAR-Übersicht der <i>para</i> -Fluor und <i>meta</i> -Chlor-substituierten 4-Azaindole 18	74
Schema 5.30:	Synthese des Amids 90 als Beispiel für eine weiterführende Derivatisierung	79
Schema 5.31:	2,3-Diphenyl-5-Azaindol 50 aus der Larock Synthese	81
Schema 5.32:	Versuchte Substitution zum Amin-substituierten Azaindol 92	82
Schema 5.33:	Synthese des 7-Azaindols MSC2213007 durchgeführt von Merkul <i>et al.</i>	84
Schema 5.34:	Retrosynthetische Analyse der geplanten 2-Aryl-7-Azaindole 96	85
Schema 5.35:	Synthese des 7-Azaindols MSC2213007 über eine Larock-Strategie	85
Schema 5.36:	Versuchte regioselektive Iodierung des 7-Azaindols MSC2213007	87
Schema 5.37:	Retrosynthetische Analyse des Indols 107	89
Schema 5.38:	Versuchte Synthese der Zwischenstufe 110a bzw. Synthese von 115	89
Schema 5.39:	Syntheseversuche zur Alkinylierung von 115	90
Schema 5.40:	Mechanismus der Eliminierung zum Olefin 116	90
Schema 5.41:	Synthese der Sulfonsäureester 109a und 109b	91
Schema 5.42:	Retrosynthetische Analyse zur neuen Zielstruktur 126	92
Schema 5.43:	Synthese des Triazolopyrimidins 126a	93
Schema 5.44:	Strategie zu geplanten Pyrroloimidazolen 134	95
Schema 5.45:	Synthese der Phenylsulfonyl-geschützten Imidazole 138 und 139	97
Schema 5.46:	Literaturbekannte Methoden zur Synthese von Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazolen	98
Schema 5.47:	Retrosynthese-Strategie zu geplanten Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazolen 140	99
Schema 5.48:	Synthese der <i>o</i> -Iod-Aminothiazole 149a-c	99
Schema 5.49:	Synthese der 2-Chlor-Thiazolcarbonsäure 152c	100
Schema 5.50:	Mechanismus der 5- <i>endo</i> -dig-Cyclisierung zum Pyrrolothiazol 140a	106
Schema 5.51:	Synthese des 2-Cl-Pyrrolothiazols 140l	110
Schema 5.52:	Saure Entschützung des Pyrazolo-Piperidins 140o	111
Schema 5.53:	Synthese des Alkynyl-Allyl-Aminothiazols 150c	113
Schema 5.54:	Geplante Synthese von Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazolen 140 über Larock-Synthesen	116
Schema 6.1:	Realisierte 2,3-Diaryl-(Aza-)Indolstruktur 15	125
Schema 6.2:	Als Kinaseinhibitor-Scaffold bestätigte Struktur der Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazole 140 ...	127
Schema 6.3:	Mögliche direkte Synthese von 2,3-Disubstituierten Pyrrolothiazolen	129
Schema 6.4:	Mögliche Schützung der Precursor als Ethylcarbamate	129
Schema 6.5:	Mögliche Umschützung zu den entsprechenden Acyl-Amino-Thiazolen 178	130

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1:	Einfluss eines N-Substituenten auf die (Aza-)Indolsynthese diverser Substrate... 35
Tabelle 5.1:	Reaktivität unterschiedlicher Iodaniline in der Larock-Reaktion..... 38
Tabelle 5.2:	Reaktivität unterschiedlicher Iodaminopyridine in der Larock-Reaktion. 40
Tabelle 5.3:	Larock-Reaktionen zu 5- und 6-Azaindolen: ein Vergleich mit Literatursynthesen.42
Tabelle 5.4:	Reaktivität N-substituierter Iodaminopyridine in der Larock-Reaktion. 44
Tabelle 5.5:	Larock-Synthesen mit THP-geschützten Iodaminopyridinen 64 und 65 46
Tabelle 5.6:	Entwicklung einer Entschützung/Iodierung des 4-Azaindols 68a 49
Tabelle 5.7:	Versuche zur Pd-katalysierten Arylierung in 3-Position am Azaindol 79a 57
Tabelle 5.8:	Kupplung terminaler Arylalkinyne: Vorstufe für die 5- <i>endo</i> -dig-Cyclisierung. 60
Tabelle 5.9:	Optimierte, konsekutive 5- <i>endo</i> -dig Cyclisierung/Iodierung/Schützung zur Synthese der 3-Iod-Azaindoltemplate 81 und 82a-c 61
Tabelle 5.10:	Variable Arylierung von 4- und 7-Azaindolen in 3-Position. 62
Tabelle 5.11:	Inhibition der RTK c-Met durch die Azaindole 18d-f 63
Tabelle 5.12:	Enzymatische c-Met und p38 α -Inhibition von 3-Aryl-2-(pyridin-4-yl)-5- cyano-4-azaindolen 18 67
Tabelle 5.13:	Enzymatische c-Met und p38 α -Inhibition von 2-Aryl-3-(<i>p</i> -Fluorphenyl)-5- cyano-4-azaindolen 18 70
Tabelle 5.14:	Enzymatische c-Met und p38 α -Inhibition von 2-Aryl-3-(<i>m</i> -Chlor- <i>p</i> -Fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindolen 18 72
Tabelle 5.15:	Löslichkeit ausgewählter 4-Azaindolderivate 18 78
Tabelle 5.16:	Löslichkeit der Verbindungen 18k und 88-90 79
Tabelle 5.17:	Zelluläre und enzymatische IC ₅₀ von 4-Azaindolderivaten..... 80
Tabelle 5.18:	Synthese von 6-Amino-5-Azaindolen 95a-b 83
Tabelle 5.19:	Versuchte Iodierung des 7-Azaindols 101 86
Tabelle 5.20:	Syntheseversuche zur Reduktion von 136 96
Tabelle 5.21:	Syntheseversuche zum Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazol 140a 101
Tabelle 5.22:	Baseninduzierte 5- <i>endo</i> -dig-Cyclisierung zum Pyrrolothiazol 140a 102
Tabelle 5.23:	Synthese von Pyrrolothiazolen 140 104
Tabelle 5.24:	Syntheseversuche zum mono-alkinylierten Amino-thiazol 157l 107
Tabelle 5.25:	Syntheseversuche zur Halogenierung von 157a 108
Tabelle 5.26:	Optimierung der Chlorierung von 157a 109
Tabelle 5.27:	Exemplarische Synthese von 2-Aryl-Pyrrolothiazolen 140m-o 111

Tabelle 5.28:	Exemplarische Synthese von 2-Amino-Pyrrolothiazolen.....	112
Tabelle 5.29:	Synthese von 6-substituierten Pyrrolothiazolen 140t-u über 5-exo-Heck-Reaktion.....	113
Tabelle 5.30:	Optimierung der Synthese von 140v	114
Tabelle 5.31:	Larock-Synthesen zu Methylen-verbrückten (Aza)Indol-Pyrrolothiazolen 140w-x	115
Tabelle 5.32:	Syntheseversuche zu Pyrrolo[2,3- <i>d</i>]thiazolen über Larock-Synthesen.....	116
Tabelle 5.33:	Zusammenfassung der in Abbildung 5.11 erwähnten Pyrrolothiazole 140	118

Abkürzungen, Akronyme und Symbole

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abl	Abelson leukemia tyrosin kinase
AGC	Proteinkinasefamilie der PKA, -G und -C
APCI	atmospheric pressure chemical ionization
ATP	Adenosintriphosphat
Äq.	Äquivalent(e)
B ₂ pin ₂	Bispinacolatodiboron
ber.	berechnet
bez.	bezogen, bezüglich
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
brsm	based on recovered starting material
CAMK	Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinasen
cAMP	cyclisches Adenosin-Monophosphat
CDC	cell division cycle
CDK	Cyclin dependent kinase
ChK1	Checkpoint-Kinase-1
CK1	Casein-Kinase 1
CLK	CDC-like kinase
clogP	berechneter dekadischer Logarithmus des Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten
CMGC	Proteinkinase-Familie der CDK, MAPK, GSK3, CLK-Kinasen
COX-2	Cyclooxygenase-2
CB1	Cannabinoid-Rezeptor-1
Da	Dalton
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
DCE	Dichlorethan
DIPEA	Diisopropylethylamin, Hünig-Base
DMAP	Dimethyl-Aminopyridin
DME	Dimethoxyethan

DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylazidophosphat
dppf	Diphenylphosphinoferrocen
DSTT	Division of Signal Transduction Therapy, Universität Dundee
DVB	Divinylbenzol
EA	Elementaranalyse
EE	Essigester, Ethylacetat
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EI	electron impact
EMS	enhanced microwave synthesis
EMT (s. a. MET)	epithelial-mesenchymal transition
EphB3	Ephrin type-B receptor 3
ESI	electron spray ionization
Ether	Diethylether
EtOH	Ethanol
FAK	focal adhesion kinase
gef.	gefunden
GRB2	Growth factor receptor-bound protein 2
GPCR	G-protein-coupled-receptor
GSK3 β	Glycogen Synthase Kinase-3 β
GTP	Guanosintriphosphat
h	Stunde(n)
HER2	human epidermal growth factor receptor 2 (erb-B2)
HGF	hepatocyte growth factor
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	high performance/pressure liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectroscopy
HTS	high throughput screening
IAP	Iodaminopyridin
IC ₅₀	Inhibitorkonzentration bei 50%iger Inhibition des Enzyms
IGF1-R	Insulin-like growth factor-1-Rezeptor
K _D	Dissoziationskonstante
K _i	Verdrängungskonstante

konz.	Konzentriert
KO ^t Bu	Kalium- <i>tert</i> -butylat
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Lit.	Literatur
MAPK	mitogenaktivierte Proteinkinase
MET	mesenchymal- epithelial transition factor
MeOH	Methanol
MetAP2	Methionin-Aminopeptidase 2
min	Minute(n)
μM	mikromolar
mM	millimolar
MW	Mikrowelle
NBE	new biological entity
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NCE	new chemical entity
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
nM	nanomolar
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
NMR	nuclear magnetic resonance
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OTf	Triflat-, Trifluormethansulfonat
PAK4	p21-activated kinase 4
PB	polymergebunden
PDB	Protein Data Bank
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
PE	Petrolether
PH	Pleckstrin-Homologie
PIK1	Polo-like-Kinase 1
PK	Proteinkinase
PKA	Proteinkinase A
PKI	Proteinkinase-Inhibitor
PRAK	p38-regulated/activated protein kinase
PRK2	protein kinase-C related kinase

PS	Polystyrol
PSK	Protein-Serin/Threonin-Kinase
PTB	protein tyrosin binding
PTM	Proteinmodifikationen
PTK	Protein-Tyrosinkinase
quant.	quantitativ
Raf	rapidly growing fibrosarcoma
RGC	Rezeptor-Guanylat-Cyclase
ROCK	Rho-associated kinase
RT	Raumtemperatur
RTK	Rezeptortyrosinkinase
SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehung
Schmp.	Schmelzpunkt
SPR	surface plasmon resonance
STE	Steril-homologe Kinase (aus Hefe)
STK	Serin/Threonin-Kinase
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl- <i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)uronium Tetrafluoroborat
TEA	Triethylamin
TES	Triethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TGF- β	Transforming growth factor- β
THP	Tetrahydropyranyl
TIE2	TK with immunoglobulin-like and EGF-like domains-2
TK	Tyrosinkinase
TKL	Tyrosinkinase-ähnliche Kinase
TMS	Trimethylsilyl-, Trimethylsilan
Tos	Tosyl
WHO	world health organization
\implies	Retrosynthesepfeil
\Rightarrow	Strukturänderung zu ...

1 Proteinkinasen

1.1 Targets für die molekulare Tumorthherapie

Proteinkinasen (PK) zählen zu den am häufigsten studierten, zellulären Signal-übertragenden Enzymen. Sie sind im Wesentlichen an der Regulation aller grundlegenden eukaryotischen Zellprozessen, wie Wachstum, Entwicklung und Apoptose beteiligt. Seit den 1980er Jahren besteht zunehmend die Erkenntnis, dass die zentrale Rolle, verschiedenste intrazelluläre Signalwege durch posttranslationale Proteinphosphorylierung zu vermitteln, eine große Bedeutung für die Krebsentstehung hat.^{[1,2]*} Eine abweichende Kinase-Aktivität, die z. B. durch Mutation in konstituierenden Genen (Proto-Onkogene) oder durch den Verlust von negativen Regulatoren hervorgerufen wird, ist eine gemeinsame Eigenschaft aller Tumoren. In vielen Fällen sind die besonderen Eigenschaften von Krebszellen mit einer deregulierten Kinase-Aktivität verbunden (Abbildung 1.1).^[3] Daher soll hier zusammenfassend auf diese Merkmale eingegangen werden.

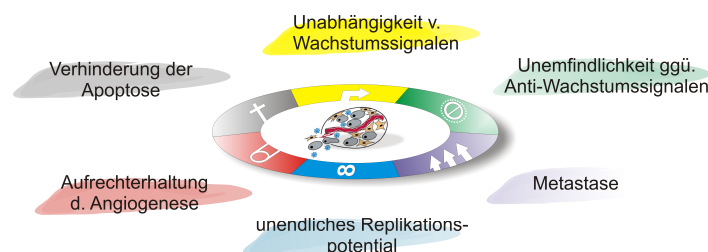


Abbildung 1.1: Besondere Eigenschaften von Krebszellen (modifiziert nach Hanahan und Weinberg^[3]).

* Dies gilt auch für andere Indikationen, wie Immun- und Infektionskrankheiten sowie neurologische und metabolische Erkrankungen.

1. **Unabhängigkeit von Wachstumsfaktoren:** Gesunde Zellen benötigen mitogene Wachstumssignale, die durch transmembranäre Rezeptoren nach Bindung charakteristischer Signalmoleküle vermittelt werden. Es sind drei mögliche molekulare Strategien der Krebszellen bekannt, um hiervon unabhängig zu werden.^[3,4] Diese Strategien umfassen die Veränderung und eigene Synthese von extrazellulären Wachstumsfaktoren (autokrine Stimulation) sowie die Deregulierung der eigentlichen transzellulären Signalüberträger z. B. über Überexpression oder Mutation. Dies kann zu einer Überempfindlichkeit gegenüber gewöhnlichen Mengen an Wachstumsfaktoren oder zu konstitutiv aktiven Rezeptoren führen. Besonders in diesem Bereich haben Proteinkinasen eine große Bedeutung für die Tumorbildung. Eine letzte Möglichkeit stellt die komplexe Veränderung von sog. cytoplasmatischen „downstream-Faktoren“ dar, die zur Weiterleitung der Signale in der Zelle benötigt werden.
2. **Unempfindlichkeit gegenüber Anti-Wachstumssignalen:** Ähnlich wie Wachstumssignale werden auch Signale zur Steuerung des Zellzyklus durch ein komplexes Zusammenwirken von transmembranären Rezeptoren und intrazellulären Effektoren gesteuert.^[3] Insbesondere bei der Zellteilung und der Einleitung des programmierten Zelltods spielen Kinasen eine wichtige Rolle.
3. **Metastase:** Die Fähigkeit in umliegendes Gewebe und in entfernte Bereiche des Körpers vorzudringen ist einer der charakteristischen Merkmale fortgeschrittener Tumoren.^[3] Eine der Hauptursachen hierfür ist der Übergang der Tumorzellen von einem adhäsiven Epithel-Status zu einem invasiven, mesenchymalen Status (EMT) durch transkriptionelle Neuprogrammierung.
4. **Unendliches Replikationspotential:** Neben den zuvor genannten Mechanismen, die eine erhöhte Replikation begünstigen, besitzen Tumorzellen häufig die Fähigkeit, um der gesteuerten Zellalterung (Seneszenz) und Apoptose zu entgehen. Dies geschieht durch Erhalt der ursprünglichen Anzahl der Basenpaare an den Enden der Chromosomen, der Telomere, der wichtigsten Sensoren für den Zellalterungsprozess. Hierfür ist unter anderem eine vermehrte Expression der Telomerase verantwortlich.^[5]
5. **Aufrechterhaltung der Angiogenese:** Eine der wichtigsten Voraussetzungen für (anormales) Zellwachstum ist das Versorgen der Zellen mit Sauerstoff und Nährstoffen durch die Bildung von neuen Blutgefäßen (Vaskularisation). Dies geschieht bei Tumoren in der Regel durch eine positive Regulation der Expression von Wachstumsfaktoren oder durch verminderte Expression von negativen Regulatoren.^[6]

6. **Verhinderung der Apoptose:** Durch eine vermehrte Aktivierung von anti-apoptotischen Regulatoren („Pro-Survival“-Regulatoren) bzw. durch den Verlust von proapoptotischen Regulatoren durch Mutation können Tumorzellen Apoptose-Resistenzen erlangen. In beiden Fällen sind veränderte Proteinkinase-Aktivitäten eine mögliche Folge.

Angesichts dieser Zusammenhänge entwickelten sich Proteinkinasen seit dem ersten Nachweis ihrer Bedeutung für die Onkogenese und das Tumorstadium^[1,2] zu validierten Zielen (engl.: „targets“) für die Krebstherapie.^[7]

Wenngleich für Länder der ersten Welt, wie z. B. den Vereinigten Staaten von Amerika, rückläufige Zahlen für tödliche Verläufe der häufigsten Krebsindikationen seit den 90er Jahren verzeichnet werden,^[8] starben im Jahre 2004 laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) rund 0.11% der Weltbevölkerung an einer Tumorerkrankung.^[9] Dies entspricht einem Anteil von rund 13% der weltweiten Todesfälle.* Für das Jahr 2030 erwartet die WHO jedoch aufgrund des demographischen Wandels und der fortschreitenden Industrialisierung von Schwellenländern wie Indien und China (und der damit verbundenen Veränderung des Lebensweise) weltweit 27 Millionen Neuerkrankungen und dass ca. 0.2% der prognostizierten Weltbevölkerung einem Tumorleiden erliegen wird.

Angesichts dieses enormen Therapiebedarfs wird die Notwendigkeit von neuartigen, individuelleren und wirksameren Behandlungsmethoden gegen Tumorerkrankungen deutlich. Konventionelle Therapien umfassen operative Eingriffe (Resektionen), Radiotherapie und systemische Therapien, wie endokrinologische Therapien oder Chemotherapie. Besonders der Einsatz von Zytostatika ist mit einem hohen Maße an Nebenwirkungen wie Myelosuppression, Alopezie und gastrointestinalen Störungen verbunden. Neuere, gezielte Therapien (engl.: „targeted therapies“), die auf einem kontrollierten Eingriff in definierte, deregulierte Signaltransduktionswege basieren und daher mit deutlich weniger Nebenwirkungen einhergehen, sind daher Gegenstand vielfältigster Forschung.^[10] Derzeit befassen sich ca. 30% aller präklinischen Wirkstofffindungsprogramme mit Proteinkinasen.^[11] Diese Programme umfassen sowohl monoklonale Antikörper (neue biologische Entitäten (NBE)), als auch kleine Moleküle (neue chemische Entitäten (NCE)).

* In Deutschland liegt dieser Anteil bei ca. 25%.

1.2 Struktur von Proteinkinasen

Mit einem Anteil von 1.7% am menschlichen Genom gehören Proteinkinasen zu den größten Genfamilien in Eukaryoten.^[12] Das „Kinom“^[13] umfasst 518 verschiedene Kinasen, die sich anhand ihrer phylogenetischen Beziehungen in 10 Gruppen einteilen lassen (Abbildung 1.2).^[14]

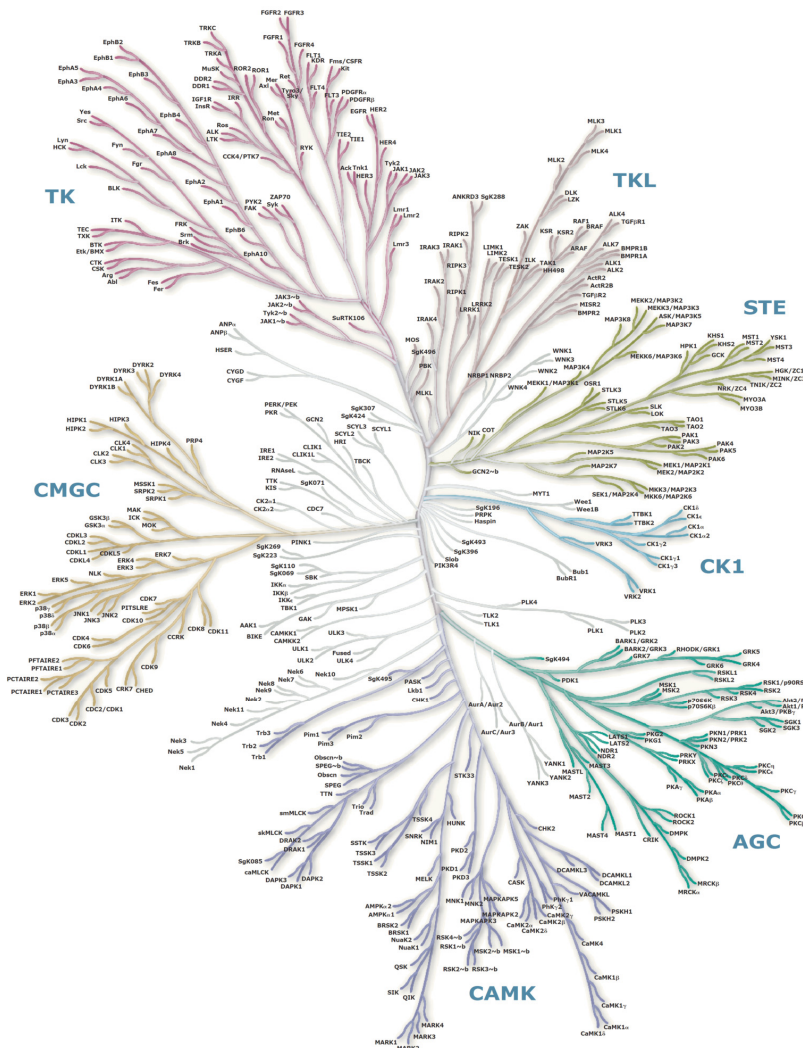


Abbildung 1.2: Das menschliche Kinom. Darstellung der Kinasen-Superfamilie als Dendrogramm ihrer phylogenetischen Beziehungen unter Berücksichtigung ihrer Sequenzähnlichkeit hinsichtlich der katalytischen Domäne und strukturellen Ähnlichkeit außerhalb der katalytischen Domäne. Abkürzungen der Gruppen: CAMK: Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinasen; CMGC: vereint die PK CDK, MAPK, GSK3, CLK-Familie; TK: Tyrosinkinase; TKL: Tyrosinkinase-ähnliche Kinasen; STE: Steril-7-, Steril-11-, Steril-20-ähnliche Kinasen (aus Hefe); CK1: Casein-Kinase 1; AGC: vereint die PK A, G und C. Nicht explizit abgebildete Gruppen: RGC: Rezeptor-Guanylat-Cyclasen, atypische PK (aPK) sowie alle nicht klassifizierbaren Kinasen.

Aufgrund ihrer Substratspezifität ist ebenfalls eine Einteilung in zwei Hauptgruppen gebräuchlich: Protein-Tyrosinkinasen (PTK) und Serin/Threonin-Kinasen (PSK oder STK).^{*} Auch eine globale Unterscheidung anhand ihres zellulären Wirkorts, also intrazellulär oder membranständig, wird teilweise zur Verdeutlichung ihrer Funktion verwendet.

Aufgrund ihrer Sequenzähnlichkeit besitzen alle Proteinkinasen eine stark konservierte Struktur.^[14] Anhand der im Jahre 1991 erstmalig durch Röntgenkristallographie aufgeklärten Enzymstruktur der Proteinkinase A (PKA) soll die allgemeine Tertiärstruktur erläutert werden (Abbildung 1.3).^[15]

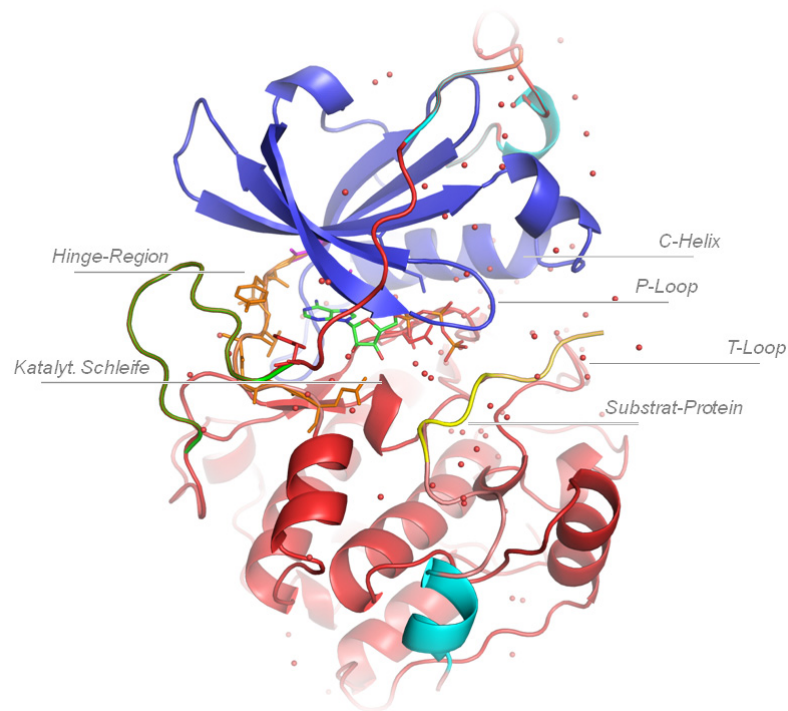


Abbildung 1.3: Ribbon-Darstellung der Kristallstruktur der PKA.^[16] Die Hinge-Region (orange), sowie das gebundene ATP (grün) sind als Stick-Modell dargestellt. Der C-Terminus ist in rot, der N-Terminus in blau dargestellt.

Das Enzym ist in zwei Untereinheiten, sog. Subdomänen aufgeteilt. Die kleinere, N-terminale Subdomäne wird von β -Faltblatt-Strukturen geprägt, enthält aber stets eine konservierte α -Helix. Die größere C-Terminale-Einheit variiert meist in ihrer Sequenz, Topographie und Größe und besteht aus vielen α -helikalen Strukturelementen. Die beiden Einheiten sind über eine kurze Polypeptidsequenz, die sogenannte Gelenk-Region (engl.: „hinge-region“) miteinander verbunden. Die sich dadurch bildende „Tasche“ stellt ein Schlüsselement für die Bindung des Adenosintriphosphats (ATP) dar, das als Cosubstrat zur Phosphorylierung, also

^{*} In prokaryotischen Systemen und Pilzen wurden auch Histidinkinasen identifiziert.

zur Übertragung eines Phosphatrests auf ein Substratprotein, verwendet wird (Kapitel 1.3). Eine vergrößerte Ansicht der ATP-Bindungstasche ist in Abbildung 1.4 als Kristallstruktur bzw. schematisch in Abbildung 1.5 dargestellt.

Der Adenin-Rest des ATPs bildet generell zwei Wasserstoffbrücken mit dem Peptid-Rückgrat der „Hinge“-Region aus.^[17] Zudem besteht im Falle der PKA eine weitere Wasserstoffbrückenbindung mit Thr183. Darüber hinaus bilden das Nukleotid (bzw. potentielle Inhibitormoleküle) van der Waals-Wechselwirkungen mit dieser hauptsächlich durch lipophile Aminosäuren geprägten Tasche aus.

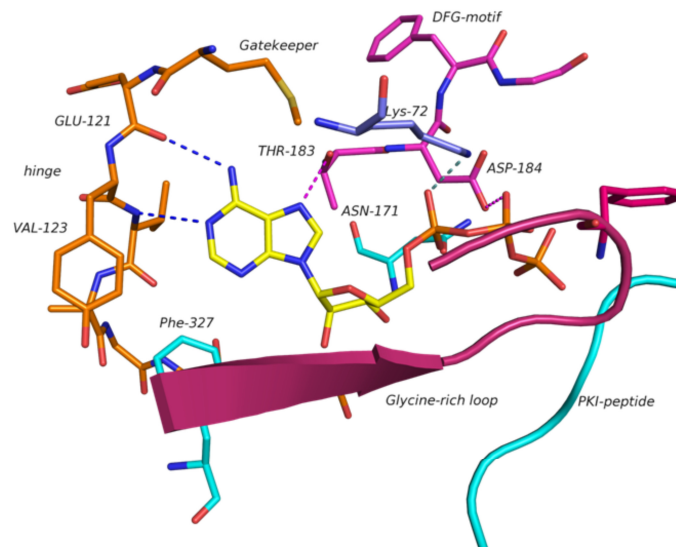


Abbildung 1.4: Kristallstruktur der ATP-Bindungstasche in PKA.^[16] Das ATP-Molekül ist gelb, die „Hinge“-Region orange dargestellt. Die Wasserstoffbrückenbindungen sind durch gestrichelte Linien angedeutet.

Unmittelbar an die Adenin-Bindestelle schließt sich die durch größtenteils hydrophile Aminosäuren dominierte Ribose-Bindestelle (vergleiche **R** in Abbildung 1.5) an, die in Richtung der C-terminalen Domäne des Enzyms, bzw. zum Solvens hin geöffnet ist.

Eine Glycin-reiche Konsensussequenz Gly-X-Gly-X-X-Gly (auch „P-Loop“ oder „G-Loop“ genannt), welche die β -Faltblatt-Region der N-terminalen Domäne abschließt, stabilisiert über ihr Peptid-Rückgrat den Phosphat-Rest.

Des Weiteren bildet eine Glutamat-Seitenkette (Glu-91 bei PKA) aus der sogenannten C-Helix* der N-terminalen Domäne eine Ionenpaar-Wechselwirkung mit einem hochkonservierten Lysin des „P-Loops“ aus (Lys-72 bei PKA), die für den Erhalt der Konformation und ka-

*Die meisten Kinasen tragen in der N-terminalen Domäne eigentlich nur eine Helix. Die Bezeichnung stammt von der erstmaligen Benennung der drei Helices in PKA.

talytischen Funktion der Kinase von kritischer Bedeutung ist.^[14] Die Position der C-Helix und des „P-Loops“ werden maßgeblich von der Lage der Aktivierungsschleife („T-“, oder „A-Loop“, siehe Kapitel 1.3) beeinflusst. Diese Schleife besteht aus der sich N-terminal anschließenden Sequenz aus 20-35 Aminosäuren, die mit der Konsensussequenz Asp-Phe-Gly („DFG-Motiv“) eingeleitet wird, und mit Ala-Pro-Glu endet. Mit dem konservierten Aspartat-Rest (Asp-184 bei PKA) trägt das "DFG-Motiv" auch gleichzeitig zur erwähnten Salzbrücke bei (siehe Abbildung 1.5).

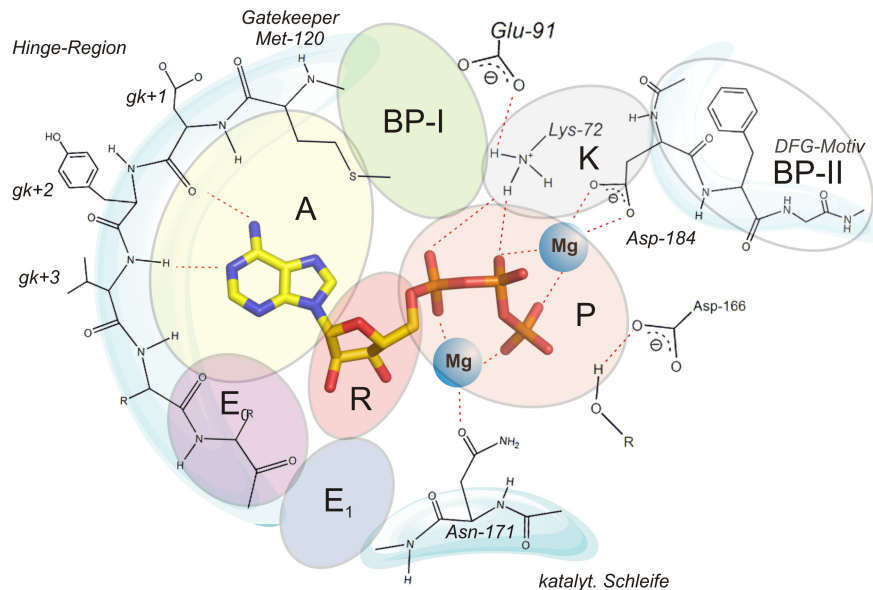


Abbildung 1.5: Schematisch dargestellte ATP-Bindungstasche der PKA. Adaptiert nach Liu^[18] und Ghose.^[19] Die nach Liao^[20] definierten Bereiche sind farblich markiert: Adenosin-Bindestelle (**A**); Ribose-Bindestelle (**R**); Phosphat-Bindestelle (**P**); Tasche unterhalb der „Hinge“-Region (**E₀**); Hydrophiler, dem Lösungsmittel zugewandter Bereich (**E₁**); Katalytisches Lysin und DFG-Motiv (**K**); Hydrophobe Rückseiten-Selektivitätstasche (**BP-I**); Hydrophobe Rückseitentasche (**BP-II**). Thr-183 ist aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht gezeigt.

Die Aspartat-Seitenkette koordiniert eines der beiden Mg^{2+} -Ionen, welches zur Ladungsstabilisierung des Nukleotids zwischen dem β - und γ -Phosphat chelatisiert ist. Eine weitere wichtige Funktionalität vervollständigt die Koordination des Triphosphats und bildet den „Boden“ der Phosphatbindestelle (**P** in Abbildung 1.5): ein konserviertes Asparagin (Asn-171 in PKA), das sich in der sogenannten katalytischen Schleife befindet, koordiniert das zweite Mg^{2+} -Ion welches formal zwischen dem α - und γ -Phosphat chelatisiert ist. Die hydrophile Phosphatbindestelle ist sehr flexibel und besonders im aktiven Zustand lösungsmittel exponiert (siehe Kapitel 1.3). Für eine hoch affine Ligandbindung spielt sie daher nur eine unter-

geordnete Rolle.^[21] Ein weiteres Aspartat (Asp-166 in PKA) bindet die Serin-, bzw. Tyrosin-OH-Funktionalität des Substrats in unmittelbarer Nähe des katalytischen Zentrums.

Das N-terminale Ende der „Hinge“-Region bildet eine sterisch anspruchsvollere, lipophile Aminosäure: rund 75% aller Kinasen haben an dieser Position ein Phenylalanin, Leucin oder Methionin.^[20] In keiner Kinase steht hier Glycin oder Alanin. Sie wird als „Gatekeeper“^[22] bezeichnet und hat entscheidenden Einfluss auf die Selektivität von Kinase-Inhibitoren („Selektivitätstasche“). Je nach Größe des Gatekeeper-Rests kann die im nicht vom ATP beanspruchten Bereich liegende hydrophobe Rückseitentasche (**BP-I** in Abbildung 1.5) zum Design selektiver Wirkstoffe genutzt werden. Je nach Lage der Aktivitätsschleife bzw. des DFG-Motivs („DFG-in-pocket“ und DFG-out-pocket“) wird im mit **BP-II** bezeichneten Bereich eine weitere hydrophobe Tasche zugänglich.^[20]

Die Region unterhalb der „Hinge“-Region (**E₀** in Abbildung 1.5) stellt eine weitere hydrophobe, vom ATP nicht beanspruchte und weniger konservierte Region der gesamten Bindungstasche dar. Sie wird daher aufgrund ihrer Sequenz- und Konformationsunterschiede zwischen den einzelnen Kinasen oft für die Entwicklung von Hemmstoffen adressiert.^[21,17]

1.3 Funktion und Regulation von Proteinkinasen

Proteinkinasen katalysieren die Übertragung des γ -Phosphats von ATP* auf die Hydroxyl-Akzeptorgruppen von entweder Tyrosin- oder Serin-/Threonin-Resten im Substratprotein (Phospho-transferasen), wobei jedoch auch „dual-spezifische“ Kinasen bekannt sind.^[23] Die Phosphorylierung stellt neben Acetylierung, Glykosylierung, Alkylierung und Oxidation eine der fünf wichtigsten posttranslationalen Proteinmodifikationen (PTM) dar.^[24] Die Einführung einer schwach sauren Phosphatgruppe in eine neutrale Akzeptor-Aminosäure unter physiologischem pH-Wert bedeutet die Einbringung von zwei negativen Ladungen in das Protein. Durch Wechselwirkungen mit benachbarten basischen Aminosäuren und Ausbildung neuer Wasserstoffbrückenbindungen kann die Konformation des Substratproteins verändert werden. Abhängig von Anzahl und Lage der Phosphorylierung kann dies sowohl eine lokale als auch eine globale dreidimensionale Restrukturierung herbeiführen. Als Folge dessen kann die Funktion eines Proteins beeinflusst werden bzw. die Aktivität eines Enzyms entweder zu- oder abnehmen.

* Einzelne Kinasen wie z. B. die Casein Kinase CK2 nutzen auch Guanosintriphosphat (GTP) als Phosphatquelle.

Darüber hinaus regulieren phosphorylierte Aminosäuren jedoch auch eine Vielzahl von intramolekularen oder intermolekularen Proteininteraktionen, wie z. B. die Bindung an Src-Homologie-Regionen (SH2-Domänen),^[25] indem durch die Phosphorylierung neue Protein-motive ermöglicht werden.

Mit Hilfe dieser Mechanismen werden die Funktion und Lokalität unterschiedlichster Substratproteine reguliert. Durch hydrolytische Spaltung der Phosphatgruppen mittels Phosphatasen (Phosphohydrolasen) können diese Effekte antagonisiert werden (Interkonversion). Dadurch wird der Prozess der Enzymregulation reversibel (zentraler Kasten in Abbildung 1.6).

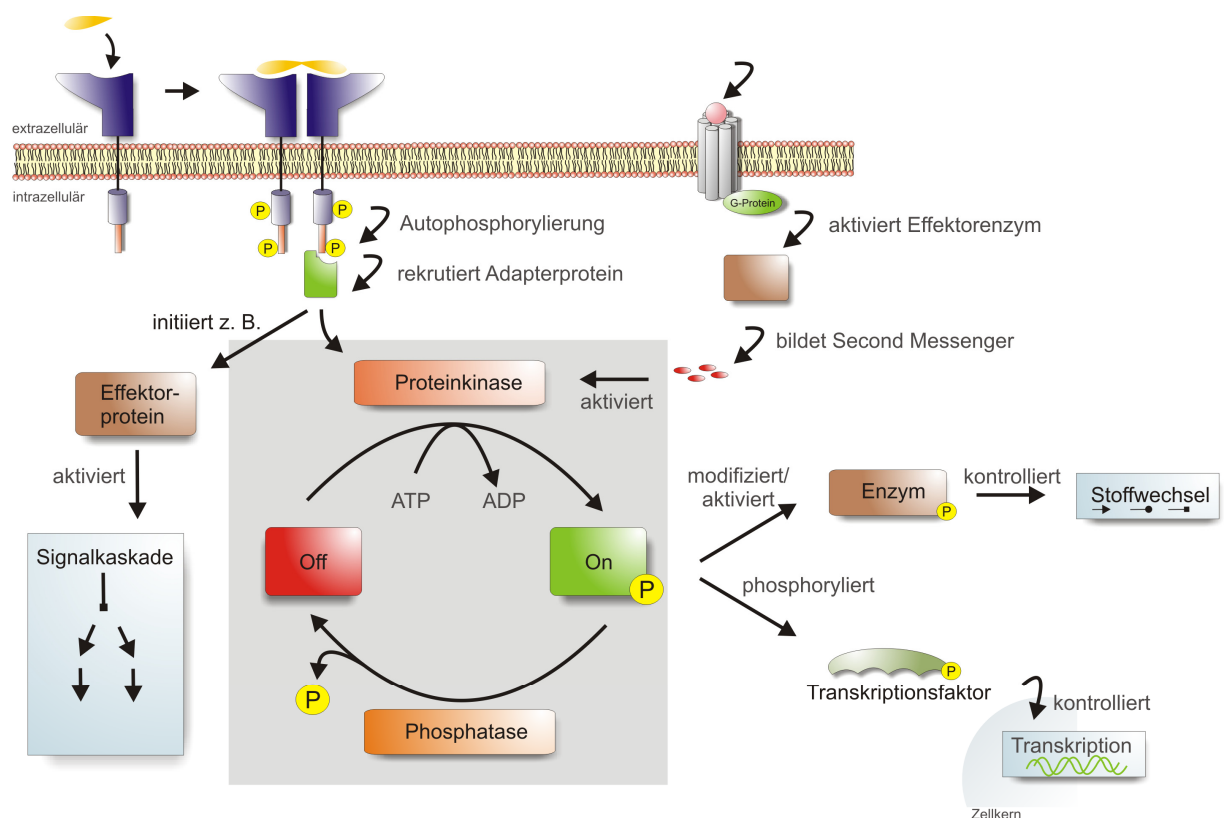


Abbildung 1.6: Wirkungsmechanismen von Kinasen. Vereinfachte Darstellung der Aktivierung und der intrazellulären Signaltransduktionen mit Hilfe von Proteinkinasen. Modifiziert nach Koolman^[26] und Sebolt-Leopold.^[27]

Kinasen sind oft selbst ein wichtiges Substrat für die Phosphorylierung, teilweise auch durch Autophosphorylierung. Hierdurch können komplexe intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden initiiert und gesteuert werden, oder extrazelluläre Signale in die Zelle geleitet werden (siehe auch Abbildung 1.6).

Für die Regulation von Kinasen stehen unterschiedliche Mechanismen zur Verfügung. Dies hängt grundlegend davon ab, ob es sich um Zellmembran-ständige (z. B. Rezeptortyrosinkinasen) oder intrazelluläre Kinasen handelt. Teilweise werden unterschiedliche Wege gleich-

zeitig genutzt um die Proteinaktivität (positiv oder negativ) zu regulieren oder vollständig zu hemmen.

Bei Rezeptortyrosinkinasen (RTK) wird eine Aktivität meist mit einer Bindung eines spezifischen Effektormoleküls oder -proteins im Bereich der extrazellulären Domäne eingeleitet, die von hoher Sequenz- und Strukturdiversität gekennzeichnet ist. Dies führt zu Dimerisierung der Rezeptoren oder Ausbildung von Aggregaten höherer Ordnung (teilweise auch mit anderen Proteinen derselben Familie^[28]), was in den meisten Fällen eine konformative Veränderung der intrazellulären Domäne auslöst. Beispiele hierfür sind die epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (EGFR) wie der EGF- und HER2-Rezeptor.^[29] In der Regel werden hierdurch Trans- oder Autophosphorylierungen erreicht und die cytoplasmatischen Domäne des Rezeptors strukturell modifiziert. Diese Phosphotyrosine stellen dann Bindestellen für Adapterproteine wie z. B. die bereits erwähnten SH2- oder auch PTB-Domänen-bindenden Proteine dar, deren Präsenz weitere Kinasen aktiviert oder Effektorproteine bindet und initiiert. Eine Ausnahme dieses Typs der Kinase-Aktivierung stellen der Insulin-Rezeptor sowie der Insulin-ähnliche Wachstumsfaktor-Rezeptor (IGF-1R) dar, welche auch bereits ohne vorherige Ligand-Einwirkung als disulfidverbrücktes Dimer in der Membran vorliegen.^[30]

Ein weiterer Regulationsmechanismus besteht aus der Abhängigkeit der Kinasen von Cofaktoren, wie z. B. die Bindung des „Second Messenger“-Moleküls cAMP als allosterischer Effektor an eine regulatorische Untereinheit der PKA.^[31] Die Cofaktoren entstammen einem GPCR-Signalweg nach Aktivierung eines heptahelikalen, transmembranären Rezeptors durch einen extrazellulären Liganden. Dies verdeutlicht die Verknüpfung mit anderen Wirkungsmechanismen (siehe Abbildung 1.6).

Eine derartige Aktivierung oder Inhibierung ist auch über intermolekulare Protein-Protein-Wechselwirkungen bekannt: z. B. werden Cyclin-abhängige Kinasen (CDKs), die eine entscheidende Rolle beim Ablauf des Zellzyklus einnehmen, durch Bindung ihrer N-terminalen Domäne an unterschiedliche Cyclin-Proteine aktiviert (z. B. CDK2-Cyclin A^[32]). Eine solche Regulation ist auch intramolekular möglich. Sie wird dann durch C-terminale Protein-Domänen erreicht, die entweder aktivierend oder inhibierend auf die Kinase-Domäne einwirken können. Dies ist z. B. bei Kinasen aus der AGC-Familie,^[33] bzw. bei der für die Angiogenese wichtigen TIE2-RTK^[34] vorzufinden.

Eine intramolekulare Regulation ist auch durch N-terminale Protein-Domänen möglich, z. B. bei der für die Abfolge des Zellzyklus wichtigen Glycogen Synthase Kinase-3 β (GSK3 β).^[35] Ihre Funktion wird durch eine Serin-Phosphorylierung in der N-terminalen Domäne reguliert.

Wenngleich für alle Formen von Kinasen von zentraler Bedeutung, so stellen doch besonders für intrazelluläre Kinasen induzierte, strukturelle Veränderungen der katalytisch aktiven Kinase-Domäne eine der Hauptregulationsmöglichkeiten dar.^[36,37,38] Diese werden daher im Folgenden eingehender beschrieben.

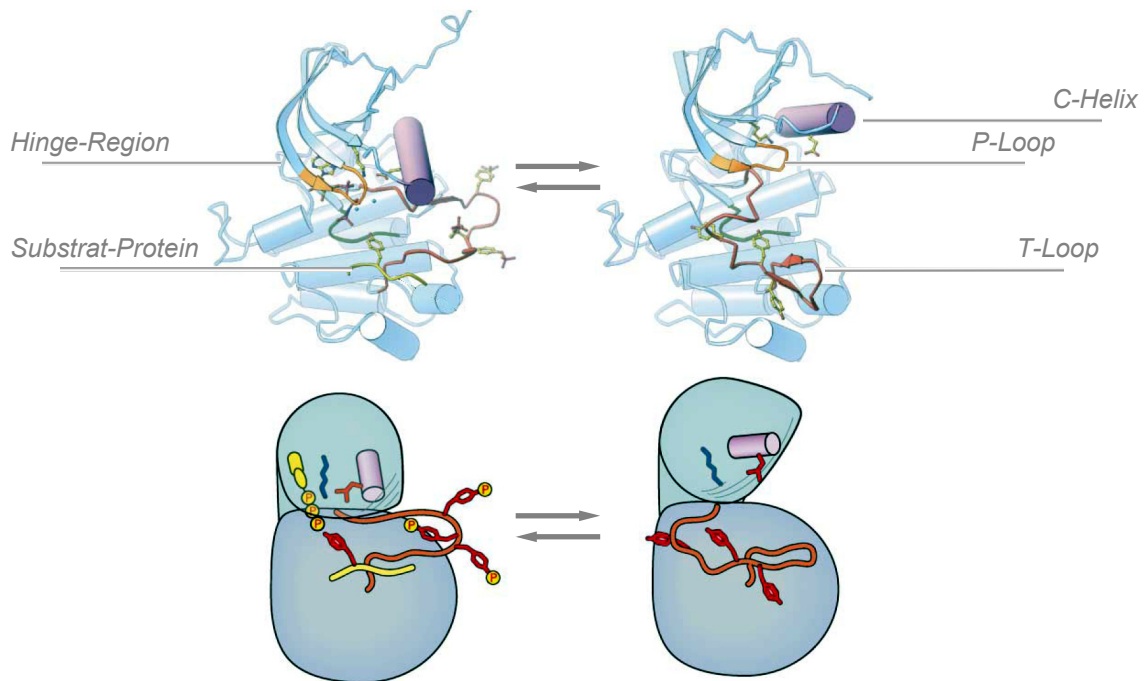


Abbildung 1.7: Aktive und inaktive Konformation am Beispiel der Insulin-Rezeptor-Kinase. Oben: Ribbon-Darstellung der Kristallstrukturen. Das Substratprotein ist gelb, die Aktivierungsschleife („T-Loop“) ist rot dargestellt. Unten: Schematische Darstellung. Die aktiven Proteinkonformationen stehen jeweils links (modifiziert nach Huse^[37]).

Einer Phosphorylierung im Bereich der Aktivierungsschleife („T-Loop“) kommt bei dieser Form der Regulation eine Schlüsselrolle zu.^[39] Im inaktiven Zustand (Abbildung 1.7, rechts) orientiert sich das in Kapitel 1.2 erwähnte DFG-Motiv, das am Anfang der Aktivierungsschleife lokalisiert ist, aus der ATP-Bindungstasche heraus. In diesem Fall kann das Phenylalanin des DFG-Motivs eine hydrophobe Tasche zwischen der C-Helix und der C-terminalen Untereinheit nicht besetzen („DFG-out“) und zeigt in die ATP-Bindungstasche hinein. Dies führt zu einer Verdrängung der C-Helix und Störung der ionischen Wechselwirkungen zwischen dem hochkonservierten Lysin des „P-Loops“, des konservierten Glutamats der C-Helix und dem Aspartat der DFG-Sequenz (Abbildung 1.7 und Abbildung 1.8). Kommt es nun zur erwähnten Phosphorylierung der entsprechenden Tyrosin-Seitenketten in der Aktivierungsschleife, dann wird diese autoinhibitorische, inaktive Konformation destabilisiert.

Die Einnahme der „DFG-in“-Konformation durch das DFG-Motiv ermöglicht dann die Ausbildung der oben erwähnten Wechselwirkungen (Abbildung 1.8) und der Aktivierung der Kinase. In den meisten Fällen wird erst daraufhin vermehrt das ATP-Nucleotid gebunden.

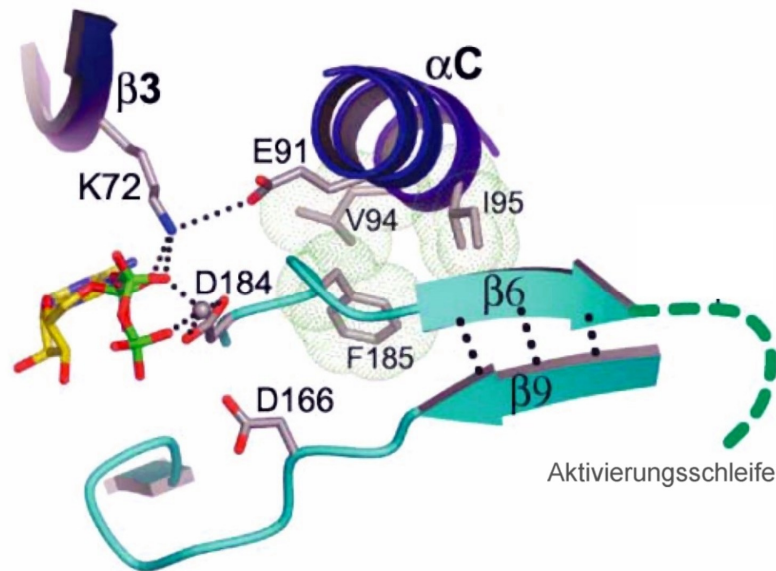


Abbildung 1.8: N-terminales Ende der Aktivierungsschleife und katalytische Domäne der PKA nach Nolen.^[36] Das ATP-Nucleotid ist gelb bzw. grün dargestellt.

1.4 Enzymkinetik von Kinasen

Für den Ablauf der Transferreaktion des γ -Phosphats müssen gleichzeitig sowohl das Nucleotid als auch das Substratprotein an der aktiven Form der Kinase gebunden sein. Obwohl bei der Vielzahl der Kinasen unterschiedliche Reihenfolgen der Bindung bekannt sind,^[40] kann aufgrund der hohen intrazellulären Konzentration von ATP (1-5 mM)^[41] und vergleichsweise geringer Konzentration der Substrate verallgemeinernd angenommen werden, dass zuerst das ATP und anschließend das Substrat an die Kinase bindet (Abbildung 1.9).



Abbildung 1.9: Phosphoryltransferreaktion bei Kinasen. Verallgemeinertes Cleland-Reaktionschema für den Ablauf des Phosphattransfers (E: Enzym; S: Substrat; P: phosphoryliertes Substrat).

Diese Form der Bisubstratreaktion kann somit in den meisten Fällen als geordneter, sequentieller Mechanismus bezeichnet werden.^[26,42] Nur in einzelnen Fällen ist die Freisetzung des Produkts der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, in der Regel zeigen der Phosphoryltransfer und die Freisetzung ähnliche Geschwindigkeitsraten.^[40]

Die millimolare intrazelluläre Konzentration von ATP und die teilweise hohen ATP-Affinitäten der Kinasen (mit Michaelis Konstanten $K_M^{ATP} \approx 1 \text{ nM}$ bis $\approx 1 \text{ }\mu\text{M}$) legen eigentlich nahe, dass nur nicht-ATP-kompetitive Inhibitoren für die Entwicklung selektiver Inhibitoren geeignet sind. Obwohl die ATP-Konzentration, wie im Folgenden dargestellt wird, ein Problem für kompetitive Inhibitoren bedeutet, hat die Erfahrung gezeigt, dass es nicht unmöglich ist Wirkstoffe mit potenter zellulärer Aktivität zu entwickeln (siehe Kapitel 2.3).

Die ATP-Affinität der Kinasen wird durch die Dissoziationskonstante K_D beschrieben. Die Michaelis-Konstante kann eigentlich nur dann verwendet werden, wenn angenommen wird, dass die Reaktionsgeschwindigkeit der Substratbildung vergleichsweise gering gegenüber der Dissoziation des Michaelis-Komplexes ist. Des Weiteren liegt dieser Betrachtung der Enzymreaktion die Annahme eines Fließgleichgewichts („steady state“ Kinetik) zugrunde, die durch einen großen Überschuss an Substrat im Vergleich zum Enzym ermöglicht wird.

Im Verlauf der Arbeit werden für die Potenz der (Beispiel-)Verbindungen IC_{50} -Werte bzw. prozentuale Aktivitäten der Enzyme bei definierten Konzentrationen des Inhibitor-Moleküls angegeben. Da in der Regel jedoch davon ausgegangen werden muss, dass die meisten Inhibitoren ATP-kompetitiv sind (siehe Kapitel 2.1), ist die Angabe der IC_{50} eigentlich nicht umfassend, da diese nur aus einer Dosis-Wirkungsbeziehung über nichtlineare Kurvenanpassung berechnet wird.* Da es sich hierbei jedoch um eine nicht-homologe Konkurrenz um die ATP-Bindungsstelle handelt sollten auch die Konzentration des ATPs und die Affinität des Enzyms für ATP rechnerisch berücksichtigt werden.**

Der Zusammenhang zwischen der Verdrängungskonstante K_i eines Inhibitors, welche eine umfassendere Beschreibung darstellt, und der IC_{50} ist in folgender Gleichung dargestellt (Abbildung 1.10).

* Sofern die verwendete ATP-Konzentration nicht explizit angegeben wird.

** Weitere wichtige Assay-Parameter sind grundsätzlich auch das verwendete Protein-Substrat sowie die Gegenionen (z. B. oft Mangan anstelle des Magnesiums).

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[ATP]}{K_D^{ATP}}} \quad \rightarrow \quad IC_{50} = K_i \left(1 + \frac{[ATP]}{K_D^{ATP}} \right)$$

Abbildung 1.10: Zusammenhang zwischen K_i -Wert und der IC_{50} . Im Falle eines kompetitiven Inhibitors, nach Cheng und Prusoff.^[43]

Sofern die Konzentration von ATP verhältnismäßig gering ist, kann die Näherung angenommen werden, dass der IC_{50} -Wert dem K_i -Wert entspricht.

Liegt jedoch die ATP-Konzentration über dem K_D^{ATP} -Wert, so nimmt der IC_{50} -Wert bei steigender ATP-Konzentration ungefähr mit dem gleichen Faktor zu (zur Veranschaulichung siehe Abbildung 1.11).

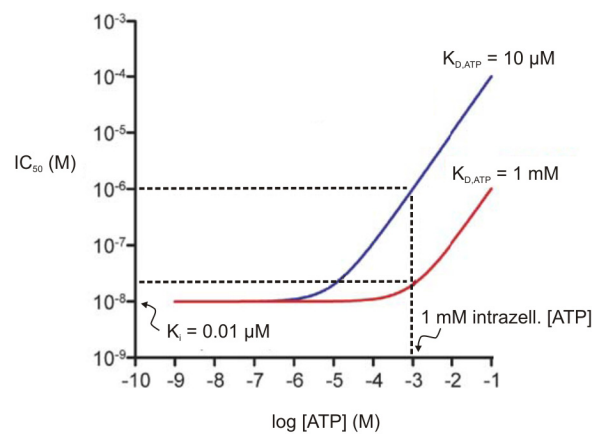


Abbildung 1.11: Theoretische Beziehung zwischen $K_{D,ATP}$ und zellulärer Potenz eines ATP-kompetitiven Inhibitors. Modifiziert nach Knight.^[44] Bei niedriger ATP-Konzentration hat der Ligand eine Aktivität von 10 nM. Bei einer für ATP höher affinen Kinase (blau) steigt die IC_{50} bei einer zellulären ATP-Konzentration von 1 mM ca. um den Faktor 100. Bei einer für ATP niedrig affinen Kinase (rot) ist der Aktivitätsunterschied deutlich geringer.

Vor dem Hintergrund, dass einige Kinasen deutlich geringere ATP-Affinitäten in ihrer inaktiven Form aufweisen,^[45] wird in Abbildung 1.11 außerdem deutlich, dass Inhibitoren der inaktiven einen deutlichen Aktivitätsgewinn *in vivo* erfahren können. Auf derartige Inhibitoren soll u.a. im nächsten Kapitel näher eingegangen werden.

2 Entwicklung von Kinase-Inhibitoren

2.1 Wirkungsweise und Bindungsmodi von Kinase-Inhibitoren (NCE)

Die Wirkung von niedermolekularen Kinase-Inhibitoren beruht auf ihrer Eigenschaft, Kinasen durch unterschiedliche Mechanismen in ihrer Funktion zu hemmen und dadurch ihre katalytische Aktivität zu verringern. In Abhängigkeit von ihrer Wirkungsweise lassen sich bekannte Proteinkinase-Inhibitoren (PKI) in sechs verschiedene Gruppen einteilen (Typ I-VI). Mit dem Wissen über ihre unterschiedlichen Wirkungsweisen lassen sich gezielt Inhibitoren entwickeln. ATP-kompetitive PKI stellen den größten Teil der bislang erforschten Substanzen dar.^[46] Sie bilden zwei der sechs Gruppen (Typ I und II). Allosterische Inhibitoren bilden drei weitere Gruppen von Inhibitoren (Typ III-V), während kovalente Inhibitoren als sechste Gruppe aufgefasst werden (Typ VI).^[46] Im Folgenden soll auf die einzelnen Gruppen näher eingegangen werden:

Typ-I: Als sogenannte Typ-I-Inhibitoren werden Moleküle bezeichnet, die über Wasserstoffbrückenbindungen im Bereich der Adeninbindestelle (**A** in Abbildung 1.5) und umliegenden hydrophoben Wechselwirkungen (**E₀** in Abbildung 1.5) einen Bindungsmodus vergleichbar mit dem des Adenins eingehen. Sie binden an die aktive Form der Kinase und konkurrieren direkt mit ATP um dessen Bindungsstelle.

Typ-II-Inhibitoren nutzen neben Wasserstoffbrücken auch hydrophobe Wechselwirkungen (im Bereich von **K** und **BP-II** in Abbildung 1.5), welche allerdings erst durch konformative Änderungen im Bereich des DFG-Motivs möglich werden („DFG-out“). Da in diesem Fall weniger konservierte Proteinseitenketten als Wechselwirkungspunkte zugänglich werden, als auch aufgrund der meist deutlich gesenkten ATP-Affinität der Kinasen im inaktiven Zustand

(siehe Kapitel 1.4), ist diese Art von Inhibitoren von großem Interesse.^[47,48,49] Jedoch können nicht alle Kinasen eine definierte „DFG-out“-Konformation einnehmen, so dass dies nicht für alle Kinasen einen möglichen Ansatzpunkt darstellt. Darüber hinaus kann eine Wechselwirkung eines Typ-II-Inhibitors mit einer weiteren Kinase in einer anderen Konformation nicht ausgeschlossen werden.^[50]

Typ-III-Inhibitoren binden in einer der ATP-Bindungstasche unmittelbar angrenzenden, aber nicht überlappenden Region (siehe Abbildung 2.1). Seit der ersten Erwähnung eines solchen synthetischen Inhibitors im Jahre 1995 für MEK1^[51] sind mehrere Beispiele für diese hochselektive Klasse bekannt geworden (siehe auch Kapitel 2.3).^[52,53,54] Ein entscheidender Unterschied gegenüber Typ-I und -II besteht darin, dass sie von der intrazellulären Konzentration an ATP größtenteils unabhängig sind und im Idealfall zellulär mit Konzentrationen eingesetzt werden können, die nahe an ihrem biochemischen K_i liegen.

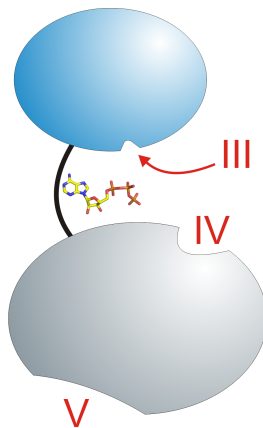


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung von allosterischen Bindestellen für Kinaseinhibitoren. Die Kinase-Proteindomänen sind stark vereinfacht als Ellipsen dargestellt. Adaptiert nach Cozza.^[55] Die römischen Ziffern kennzeichnen die Bindungs-Regionen der einzelnen Inhibitor-Typen III-V.

Unter **Typ-IV-Inhibitoren** versteht man solche, die die Kinasen allosterisch und kompetitiv zum Substrat hemmen. Als deren Bindestellen wurden Proteinregionen identifiziert, an denen normalerweise die Substratbindung für den anschließenden Phosphattransfer erfolgt (siehe Abbildung 1.3 und Abbildung 2.1).^[56] Ein Beispiel für diese Verbindungsklasse sind PIK1-Inhibitoren (siehe Kapitel 2.3).^[56]

Typ-V-Inhibitoren binden vollständig außerhalb der aktiven Tasche und modulieren die Kinase alleine über allosterische Mechanismen (siehe Abbildung 2.1). Dies kann zum Beispiel durch Wechselwirkungen im Bereich der für die Effektorprotein-Bindung wichtigen Regionen erfolgen. Zwar sind aus dieser Gruppe noch keine Wirkstoffe zugelassen worden, jedoch sind

z. B. aktive und selektive Antagonisten von Pleckstrin-Homologie-(PH)-Domänen in AKT-Kinasen bekannt (siehe Kapitel 2.3).^[57] Das Fehlen hydrophober Bindetaschen und die im Vergleich zur ATP-Bindungstasche verhältnismäßig flachen Proteinoberflächen erschweren jedoch die Entwicklung hoch-affiner Wirkstoffe. Daher werden in diesem Bereich vielfach Peptidomimetika erprobt, so z. B. auch SH2-Domänen-Antagonisten im Adaptermolekül GRB2.^[58]

Typ-VI: Zu der sechsten und somit letzten Gruppe zählen die kovalenten Inhibitoren. Ihr Wirkprinzip basiert auf der klassischen Technik der irreversiblen Protein-Modifikation: bekannte Bindungsmotive werden mit Elektrophilen modifiziert, um diese in der Nähe von erreichbaren Cystein-Seitenketten im Protein zu positionieren. Obgleich es mit dieser Technik einfach wäre eine Vielzahl von Kinasen zu hemmen, da sich im Bereich der ATP-Bindungstasche vielfach Cystein-Seitenketten befinden,^[59] sind erst wenige Verbindungen dieser Art in späten Phasen der Entwicklung angelangt. Dies könnte mit einer möglichen hohen Toxizität bzw. dem Auftreten von Nebenwirkungen durch unerwünschte Wechselwirkungen mit bekannten, kritischen „Targets“ (sog. „off-targets“) zusammenhängen, die man bei diesen irreversiblen Inhibitoren antizipiert.^[46]

2.2 Spezifität von Kinase-Inhibitoren

Seit der Benennung der Proteinkinasen als Targets für die molekulare Tumorthherapie gibt es unterschiedliche Einschätzungen bezüglich der Selektivität von PKI in ihrer Wirkung gegenüber anderen Kinasen.^{[60]*} Dabei stellte die selektive Inhibition einer bestimmten Kinase und eines mit ihr verknüpften Signalwegs das ursprüngliche Ziel dar. Aus akademischer Sicht ist die selektive Inhibition einer Kinase gegenüber einer unspezifischen Hemmung sinnvoller, da hiermit ein gezielter Eingriff in Signalwege möglich ist. Dadurch kann die Bedeutung und Funktion eines bestimmten Targets besser erfasst werden.^[61] Auch für den Einsatz in Kombinationstherapien ist ein definiertes Selektivitätsprofil sinnvoll, da sich so kontrollierte und sichere Medikamentierungen zu bestimmten Zeitpunkten und Dosen durchführen lassen. Zudem sind mögliche Nebeneffekte und Toxizität, die direkt mit der Ziel-Proteinkinase in Verbindung stehen, leichter aufzuklären.

* Hinzu kommen natürlich auch Wechselwirkungen mit anderen, pharmakologisch relevanten Zielen, wie GPCR und Ionenkanälen.

Allerdings zeigt die Untersuchung von klinisch validierten und auch zugelassenen Inhibitoren,^[62,63] dass diese weit weniger spezifisch sind, als zum Zeitpunkt der Zulassung angenommen wurde. Neuere Einschätzungen besagen, dass sog. Spektrum-selektive Kinaseinhibitoren den hoch-spezifischen Inhibitoren teilweise überlegen sind.^[64,65,66] „Multitarget“-Kinaseinhibitoren können mehrere für einen bestimmten Tumortyp entscheidenden Signalwege (z. B. Angiogenese und Wachstumsfaktoren) und auch deren „downstream“-Signale gleichzeitig beeinflussen. Darüber hinaus sind Spektrum-selektive Kinaseinhibitoren deutlich weniger von targetspezifischen Mutationen betroffen.^[67] Jedoch riskiert man mit unselektiven Inhibitoren auch Proteine zu beeinflussen, die an der Krankheitsentstehung unbeteiligt sind. Bei einer gezielten Entwicklung von Spektrum-selektiven Kinaseinhibitoren muss daher ein ausgewogenes Selektivitäts- bzw. Aktivitätsprofil erreicht werden.^[64,68]

Für neue Verbindungen werden bereits in frühen Phasen der Entwicklung sogenannte Selektivitätsprofile erstellt. Diese umfassen die Bestimmung der prozentualen Inhibitionen bzw. der IC_{50} mehrerer hunderter Kinasen.^[63] Im folgenden Kapitel soll sowohl auf einzelne wichtige Beispielverbindungen aus erster und zweiter Generation und auf deren Selektivitätsprofil als auch auf aktuelle Entwicklungen eingegangen werden.

2.3 Aktuelle NCE-Beispiele

Wie bereits erwähnt stellen Wirkstofffindungsprogramme im Bereich der PKI einen großen Anteil der derzeitigen Forschungsaktivitäten dar (Kapitel 1.1). Zu Beginn des Jahres 2010 befanden sich weltweit rund 430 Proteinkinase-Inhibitoren* in verschiedensten Stufen der Entwicklung.^[69] Im Jahr 2001 wurde mit **Imatinib** (Gleevec[®], Abbildung 2.2) der erste PKI mit onkologischer Indikation zugelassen. Ende des Jahres 2009 waren es bereits insgesamt 9 NCE**, zuletzt der pan-VEGF-Inhibitor **Pazopanib** (Votrient[®], Abbildung 2.3).^[70,71] Der VEGFR/EGFR-Inhibitor **Vandetanib** wird voraussichtlich im Laufe des Jahres 2010 zugelassen werden (siehe Abbildung 2.3).^[72]

* Für unterschiedliche Indikationen, darunter auch Onkologie. Die Zahl umfasst auch Projekte im Bereich NBE.

** Ohne Naturstoffderivate und NBE.

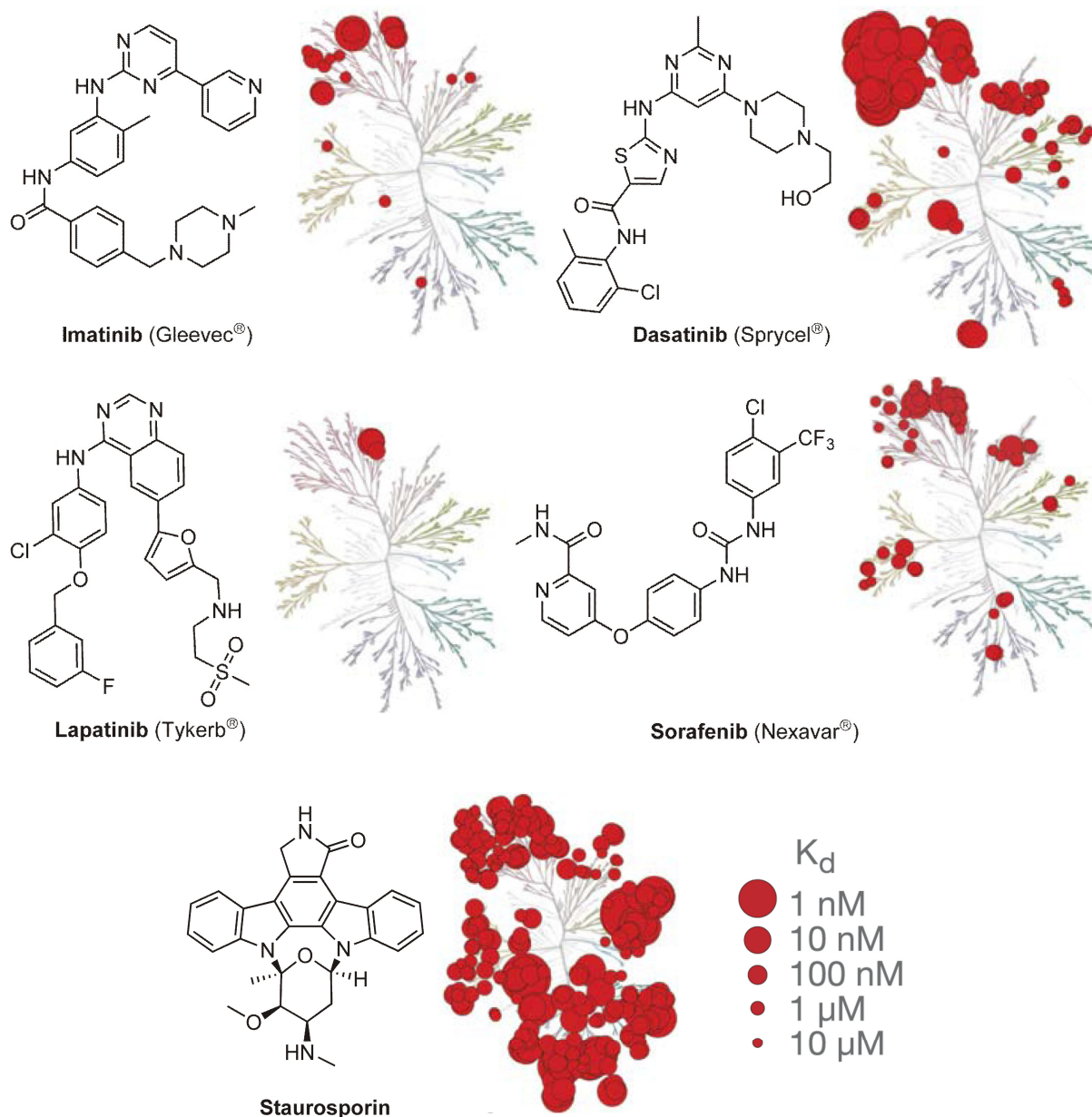


Abbildung 2.2: Beispiele für PKI des Typs I und II. Die Dissoziationskonstanten wurden mittels Verdrängungs-Binde-Assay^[62] für 317 Kinasen gemessen.^[63] Sie sind als rote Kugeln dargestellt, deren Größe mit dem K_D Wert korreliert ist (siehe Legende) und im Dendrogramm des Kinoms visualisiert ist (siehe Kapitel 1.2).

Das Aminopyrimidin **Imatinib** (Gleevec®) ist das erste bekannte Beispiel eines Proteinkinase-Inhibitors für die molekulare Tumorthapie. Wie anfangs unbekannt war, bindet es als Typ-II-Inhibitor eine inaktive der Abl- und Bcr-Abl-Kinase.^[46] Es handelt sich hierbei um eine onkogene Tyrosinkinase, die maßgeblich an der Entstehung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) beteiligt ist.^[73] Des Weiteren hemmt **Imatinib** u.a. auch den PDGF-Rezeptor und c-KIT und ist damit weit weniger selektiv als ursprünglich angenommen.^[63]

Als ein Beispiel für Wirkstoffe der zweiten Generation gegen CML ging im Jahre 2005 **Dasatinib** (Sprycel®) aus der Weiterentwicklung von **Imatinib** hervor (Abbildung 2.2). Dieser Wirkstoff hemmt die aktive Konformation der Abl-Tyrosinkinase als Typ-I-Inhibitor sowie die Aktivität des Bcr-Abl-Proteins und u.a. die Tyrosinkinasen der Src-Familie sowie c-KIT und die Tyrosinkinase des PDGFβ-Rezeptors.^[74] **Dasatinib** stellt damit einen deutlich weniger selektiven Inhibitor als **Imatinib** dar.

Das im Jahre 2007 zugelassene **Lapatinib** soll an dieser Stelle als Beispiel für einen dual-selektiven Inhibitor angeführt werden. Es enthält als charakteristisches Strukturelement ein Amino-pyrimidin, bzw. Amino-quinazolin (vergleiche **Imatinib** und **Dasatinib**), welches für Typ-I-Wechselwirkungen mit der „Hinge“-Region verantwortlich ist. **Lapatinib** inhibiert sowohl die Rezeptor-Tyrosinkinasen EGFR als auch HER2 (siehe auch Kapitel 1.3).

Der erste, im Jahre 2006 zugelassene Multi-Tyrosin-Kinase-Inhibitor ist **Sorafenib** (Nexavar®). Er ist für die Behandlung von Leberzellkarzinom bzw. das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zugelassen und als Orphan-Wirkstoff* eingestuft.^[75] Es hemmt u.a. die c-Raf/b-Raf-Kinase und p38α sowie die Tyrosinkinasen des VEGF-2- und VEGF-3-Rezeptors, des PDGFβ-Rezeptors und des Stammzellfaktors c-KIT.^[76] Das charakteristische Strukturelement dieser Substanzgruppe ist die Bisarylharnstoff-Einheit.^[77] Der Naturstoff **Staurosporin** (Abbildung 2.2, unten), erstmals 1977 aus *Streptomyces staurosporeus* isoliert,^[78] ist ein Beispiel für einen gänzlich unselektiven Breitband-Kinaseinhibitor und dient als Leitstruktur für die Entwicklung naturstoffanaloger PKI.

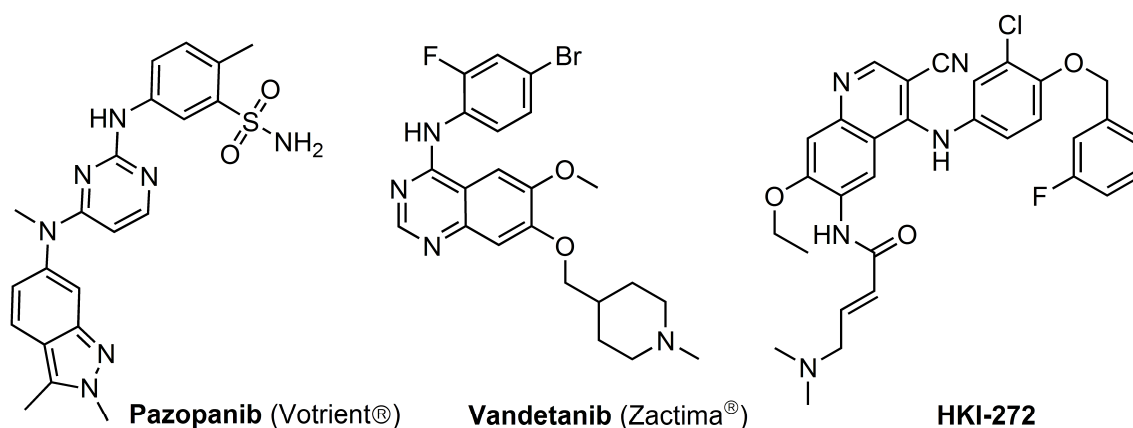


Abbildung 2.3: Aktuelle Beispiele für Proteinkinaseinhibitoren (**Pazopanib**, **Vandetanib**) sowie für einen irreversiblen Inhibitor (**HKI-272**).

* Es ist dadurch als „Arzneimittel für seltene Leiden“ zugelassen, und unterliegt damit einem erleichterten Genehmigungsverfahren, und erhält ein gesondertes Vertriebsrecht.

Das Quinolin **HKI-272** (Abbildung 2.3) ist ein oral verfügbarer EGFR- und HER2-Inhibitor,^[79] der sich derzeit in klinischer Untersuchung befindet. Die Inhibition erfolgt in diesem Fall irreversibel über einen nukleophilen Angriff einer Cystein-Seitenkette an den anilid-artig verknüpften Michael-Akzeptor des Inhibitor-moleküls. Die Cystein-Seitenkette befindet sich N-terminal im Bereich der ATP-Tasche unterhalb der „Hinge“-Region (vgl. **E₀** in Abbildung 1.5).

Die in Kapitel 2.1 erwähnten allosterischen Inhibitoren werden hier anhand der in Abbildung 2.4 gezeigten Verbindungen dargestellt: Das Aminooxadiazol **PD334581** (in klinischer Entwicklung durch Pfizer) ist ein nicht ATP-kompetitiver Typ-III-Inhibitor. Es handelt sich hierbei um einen Hemmstoff der MEK1-Kinase der zweiten Generation.^[80]

Das Vinylsulfon **ON01910** ist ein ebenfalls nicht ATP-kompetitiver, hochpotenter Inhibitor der PIK1,^[56] der jedoch kompetitiv gegenüber dem Substrat wirkt (Typ-IV-Inhibitor). Ein Beispiel für einen Typ-V-Inhibitor stellt das Bisphenyl-quinoxalin **AKT-I-1,2** dar. Die Hemmung von AKT1 und AKT2 wird hierbei über eine Bindung an die N-terminale PH-Domäne bewirkt.^[57]

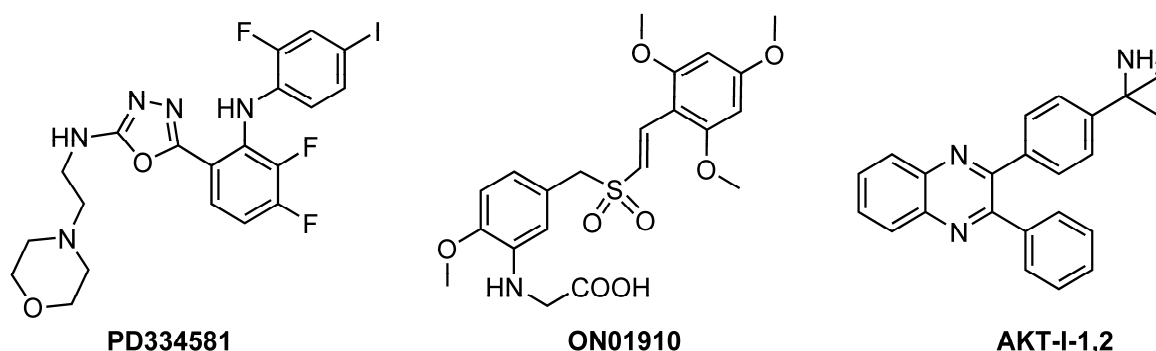


Abbildung 2.4: Beispiele für allosterische Kinaseinhibitoren (Inhibitoren des Typs III, IV, V).

2.4 Ansätze zum Design von Kinase-Inhibitoren

Der Einstieg in Wirkstoffentwicklungsprogramme im Bereich der Medizinischen Chemie beginnt meist mit der Ermittlung einer niedermolekularen Spezies, die eine Wirksamkeit gegenüber einem „Target“ gezeigt hat. Diese „Treffer“ (engl.: „hits“) können auf unterschiedlichste Weise erzeugt worden sein, abhängig davon, welche Informationen über das „Target“ verfügbar sind, bzw. mit Hilfe welcher Methoden es zugänglich ist.^[81] Die für die Auffindung von Ausgangspunkten zur Wirkstoffentwicklung genutzten Verfahren lassen sich in zwei Kategorien einteilen, Struktur- oder Ligand-basierte Ansätze. Erstere sind solche, die detailliertes

Wissen über das „Target“ voraussetzen, z. B. strukturelle Verfahren (Röntgenkristallographie und NMR), Mutagenese und computergestützte Verfahren. Für Ligand-basierte Ansätze werden keine genauen Kenntnisse über das „Target“ vorausgesetzt, bzw. sie sind auch völlig unabhängig von möglichen „Targets“ anwendbar.^[82] Diese Ansätze umfassen z. B. Hochdurchsatz-Testungen von Substanz-Bibliotheken,* aber auch die Abwandlung von Strukturen auf der Basis von bestehenden Verbindungen (engl.: „analoging“) oder von bevorzugten Strukturmotiven (engl.: „preferred structures“). Auf letzteres Verfahren soll u. a. bei der folgenden Beschreibung der für Kinase-Inhibitoren bedeutsamen Methoden näher eingegangen werden.

Der Leitstruktursuche bzw. dem Wirkstoffdesign im Bereich der Kinase-Inhibitoren steht ein umfangreiches Repertoire an Ligand- und Struktur-basierten Ansätzen zur Verfügung. Dies ist darin begründet, dass Kinase-Proteine in vielerlei Verfahren leicht zugänglich sind.

Für das PKI-Design werden in der Regel strukturbasierte Ansätze eingesetzt.^[83] Die Verfügbarkeit von Röntgen-Kristallstrukturen der Proteine bzw. von Ligand-Protein Co-Kristallstrukturen ermöglicht einen Einblick in die Wechselwirkungen, die für die Aktivität und Selektivität der Verbindungen von Bedeutung sein können. Heutzutage wird die Kristallstrukturanalyse aufgrund des verbesserten Durchsatzes in Kristallisation und Proteingewinnung nicht mehr nur für späte Entwicklungsphasen, wie der Leitstrukturoptimierung (engl.: „lead-optimization“) sondern auch für frühere Entwicklungsphasen wie „Hit-to-Lead“ eingesetzt.^[84]

Eine weitere Einsatzmöglichkeit besteht in der Erzeugung von Co-Kristallstrukturen mit niedermolekularen Molekülfragmenten. Diese Technik des Fragment-basierten Wirkstoffdesigns lässt sich auch mit sehr kleinen Substanzbibliotheken durchführen (sogenanntes „soaking“).^[85] Auf Basis der damit gewonnenen Strukturinformationen können dann z. B. mit Hilfe von computergestützten Verfahren weitere Abwandlungen der Struktur durchgeführt werden. Diese „Docking“-Ansätze lassen sich auch in chemoinformatischen Verfahren anwenden, bei denen eine Substanztestung vollständig *in silico* durchgeführt wird (virtuelles Screening). Hierfür können sogar Proteinstrukturen herangezogen werden, die nur indirekt über Homologie-Modellierung erzeugt wurden.^[86]

Ein weiteres Einsatzgebiet des Fragment-basierten Wirkstoffdesign für die Entwicklung von PKI ist die Kernresonanzspektroskopie (NMR). Hierbei werden Wechselwirkungen von Ligand-Fragmenten mit dem Protein durch die Auswertung von verschiedenen NMR-

* Für Treffersuchen (engl.: „hit-generation“-Phase) werden heutzutage immer häufiger zielgerichtete (engl.: „targeted libraries“) oder Strukturklassen-orientierte Substanzbibliotheken (engl.: „target-family-oriented libraries“) mit geringerer struktureller Diversität verwendet.

Parametern sichtbar und quantifizierbar.^[87] Des Weiteren werden derzeit in zunehmendem Maße auch Oberflächenplasmonenresonanz-Methoden (SPR) eingesetzt um niedermolekulare Fragmente zu identifizieren.^[88]

Ligand-basierte Methoden unterscheiden sich grundlegend von den zuvor genannten Struktur-basierten Methoden, da sie nicht zwingend detaillierte Informationen über das „Target“ voraussetzen, bzw. auch eingesetzt werden können, bevor ein eindeutiges „Target“ bekannt ist. Die Hochdurchsatz-Testung von bestehenden Substanzbibliotheken gegen ein „Target“ in einem enzymatischen oder zellulären Assay ist ein erstes Beispiel hierfür. Dabei werden „Hits“ für weiterführende Entwicklungen erzeugt. Diese Testungen basieren in der Regel auf einer automatisierten Technologie, bei der nach dem Mischen der Komponenten ein Signal direkt abgelesen werden kann, ohne dass z. B. eine Filtration erfolgt. Im Bereich der PKI-Entwicklung handelt es sich häufig um Messungen, durch die das Ausmaß einer Substrat-Phosphorylierung mit Hilfe eines optischen Signals als Ergebnis sichtbar gemacht wird (Fluoreszenz, Chemolumineszenz, Szintillation).^[89]

Die Erzeugung neuer Strukturen, als Ausgangspunkt für die Entwicklung potentieller Kinase-Inhibitoren, kann im Bereich der Ligand-basierten Methoden auch auf Grundlage bekannter Molekülstrukturen erfolgen. Hierfür werden unterschiedliche Verfahren angewendet. Computerchemische Methoden ermöglichen Ähnlichkeitssuchen über Deskriptoren für Oberflächen oder Funktionalitäten,^[90] bioisosteren Ersatz von Molekülteilen oder der Grundstruktur (sogenanntes „scaffold-hopping“ oder „rescaffolding“).^[91,92] Eine andere Möglichkeit besteht in der Nutzung von Kreuzreaktivitäten bekannter Verbindungen als Ausgangspunkt. In diesem Verfahren* werden die bisher unerwünschten Wirkungen abseits des eigentlichen Ziels hin zu neuen Wirkstoffen optimiert.^[93,94]

Als weitere Alternative im Ligand-basierten Wirkstoffdesign können neue Strukturen generiert werden, indem auf „bevorzugte Strukturen“^[95,96,97,98] und „privilegierte Motive“^[99,100,101] zurückgegriffen wird.** Erstere sind z. B. solche, die bevorzugt im Bereich der „Hinge“-Region binden, wie empirisch anhand von Kristallstrukturen bekannter Beispiele gezeigt werden kann.^[19,102] Diese Fragmente gehen häufig Wechselwirkungen ein, die partiell mit denen des Adenis übereinstimmen.^[19] Eine Übersicht über solche Strukturen gibt Abbildung 2.5. Die

* Man nennt dies auch SOSA-Verfahren (engl.: „selective optimization of side activities“) oder „Umnutzung“.

** Die Verwendung dieser Bezeichnungen ist nicht immer einheitlich in der Literatur. Der Mehrheit folgend sind „bevorzugte Strukturen“ in diesem Kontext als Molekülgrundgerüst (engl.: „scaffold“) und „privilegierte Motive“ als Teil eines Pharmakophors zu verstehen.

Strukturen umfassen das Adenin (**1**), bzw. seine direkten Analoga (Amino-Pyrrolo- und Amino-Pyrazolo-Pyrimidine (**1**, A = N)). Je nach Isomer können diese auch einen alternativen Bindungsmodus über eine Donor-Akzeptor-Donor-Triade eingehen (**2**).

Das Pyrrolo-Pyridin **3** (7-Azaindol) stellt ein im PKI-Bereich vielfach validiertes „Scaffold“ dar. Zu einer weiteren größeren Gruppe zählen Inhibitoren mit einer Aryl-amino-Pyrimidin- bzw. Quinazolin-Struktur (**4**). Das in Abbildung 2.2 gezeigte **Imatinib** gehört zu dieser Gruppe. Da der annelierte Ring oft auch einen N-Heterozyklus darstellt, umfasst die Gruppe **4** auch die Pyrido- und Pyrimido-Pyrimidine.

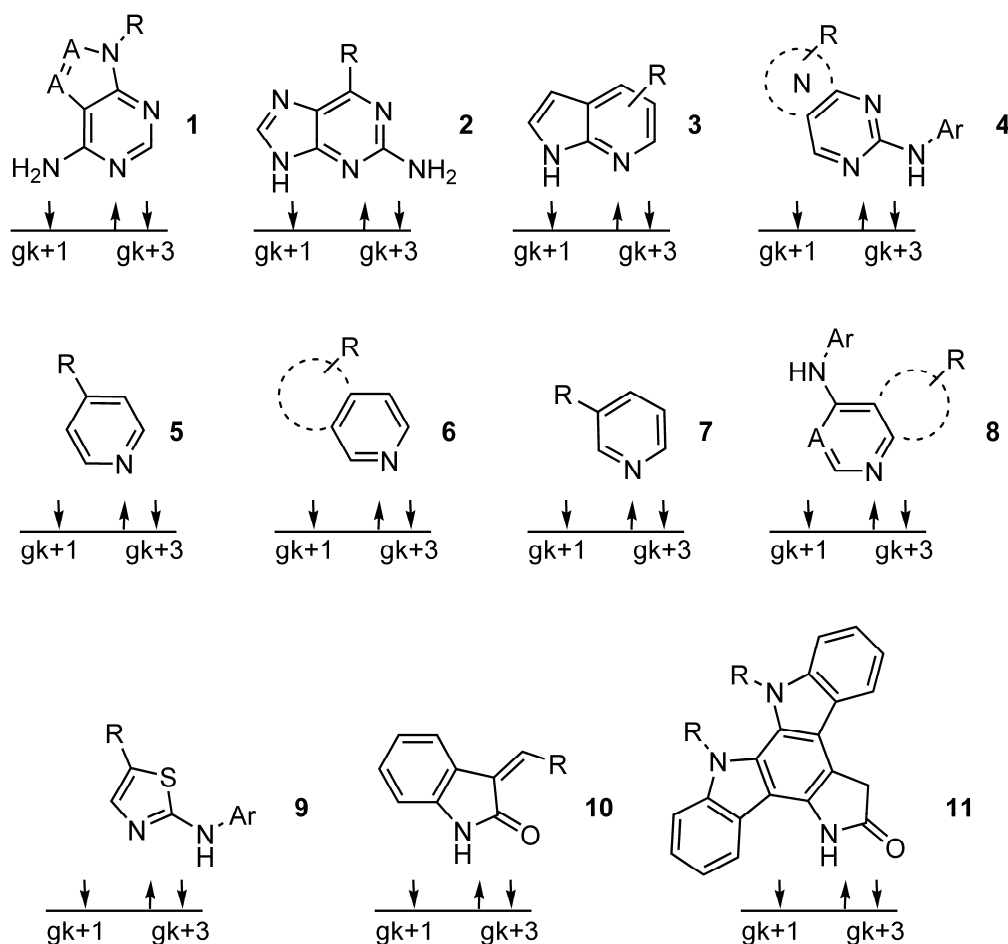


Abbildung 2.5: Auswahl an „bevorzugten Strukturen“ für Proteinkinaseinhibitoren. Die Donor- bzw. Akzeptor-Wechselwirkungspunkte mit der „Hinge“-Region sind mit Pfeilen angedeutet, deren Position relativ zur „Gatekeeper“-Aminosäure angegeben ist. Die Ausrichtung der Pharmakophore deutet die Lage in der Adenin-Bindetasche an, die Abstände sind qualitativ dargestellt. 1: A = N, C. Adaptiert nach Ghose.^[19]

Die Verbindungen des Typs **5** bis **8** binden über eine einzelne Akzeptorfunktionalität an die „Hinge“-Region. Sie lassen sich als Pyridin-Derivate, Isoquinoline (**6**) und Quinoline bzw.

erneut Quinazoline (**8**) zusammenfassen. **Lapatinib** (Abbildung 2.2) stellt ein Beispiel für den letztgenannten Bindungsmodus dar, während **Sorafenib** mit der „Hinge“-Region über die Pyridinyl-Einheit bindet (vergleiche Typ **5**).

Die Strukturen **9** bis **11** zeigen 5-Ring-Heterozyklen als wechselwirkendes Element. Die Amino-Thiazol-Partialstruktur **9** ist zum Beispiel im Dasatinib wiederzufinden (Abbildung 2.2). Eine Indolinon-Struktur als „Hinge“-bindendes Element ist sowohl in **10** als auch in der Bisindolyl-Struktur **11** vorhanden, für welche das in Abbildung 2.2 gezeigte Staurosporin ein Beispiel ist.

Der Vorteil der Nutzung bekannter und bewährter Strukturen liegt darin, dass dies ein erster Schritt hin zu Verbindungen ist, welche Wirkstoff-ähnliche Eigenschaften aufweisen.^[103,104]

Damit richten sich auch die synthetischen Bestrebungen auf die produktiveren Bereiche des (vor allem im Zusammenhang mit der kombinatorischen Chemie) oftmals angeführten multi-dimensionalen Raums der molekularen Vielfältigkeit.^[100] Ein klarer Nachteil solcher Ansätze ist die Vielzahl bereits bekannter Strukturen. Die sich hieraus ergebenden rechtlichen Ansprüche können der patentrechtlichen Handlungsfreiheit entgegenstehen.

Der Begriff der „privilegierten Motive“ umfasst Strukturen, die hinsichtlich ihrer Größe und Komplexität über solche der „Scaffolds“ hinausgehen. Ein für Kinase-Inhibitoren bedeutsames Motiv ist in Abbildung 2.6 mit Beispielerverbindungen dargestellt.

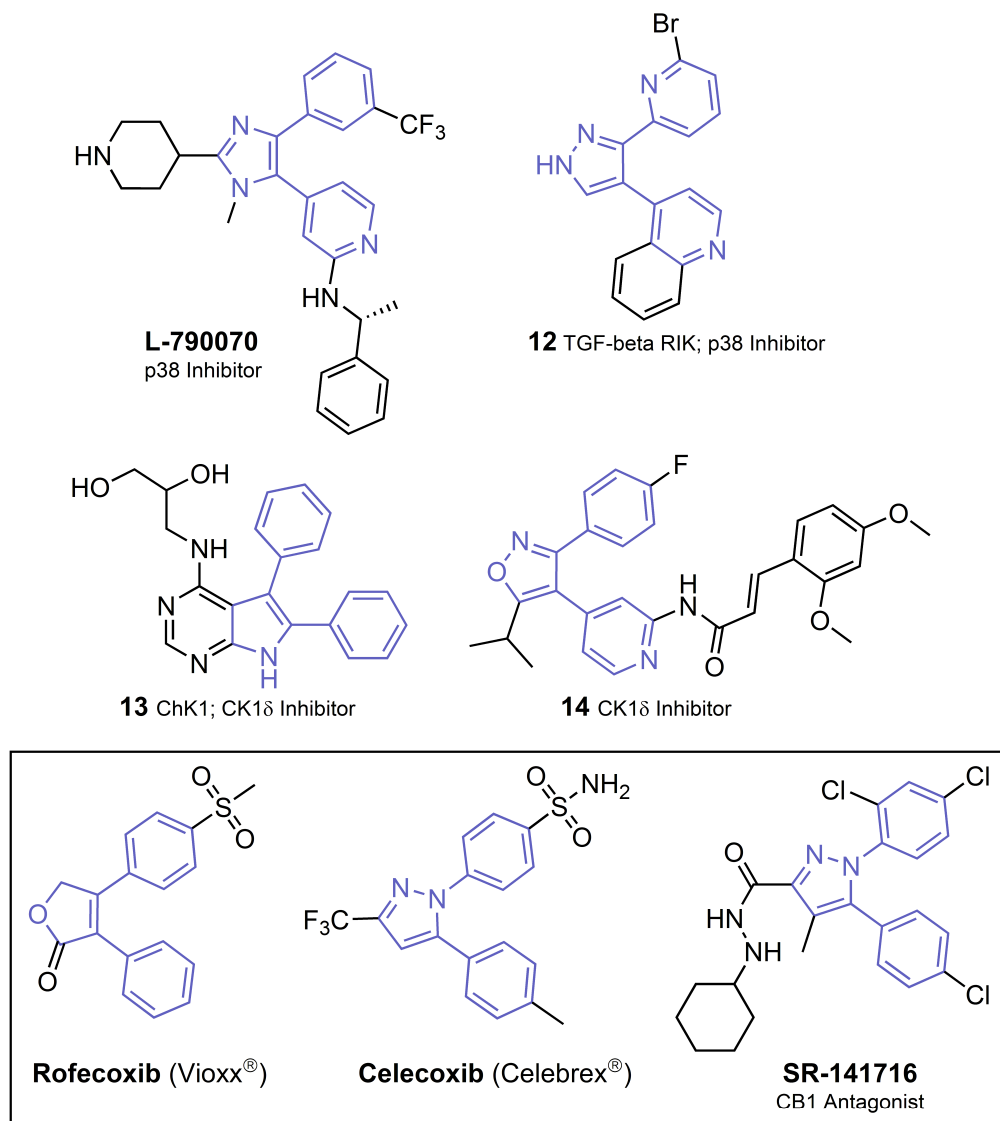


Abbildung 2.6: Beispiolverbindungen mit vicinaler 1,2-Diaryl-Substitution. Die von den Verbindungen gehemmten Kinasen umfassen TGF- β -Rezeptor-I-Kinase Domäne (TGF- β -RIK), die mitogenaktivierte PK p38, „Checkpoint-Kinase-1“ (ChK1) sowie die Casein-Kinase-1- δ (CK1 δ). **Rofecoxib** (Vioxx®) und **Celecoxib** (Celebrex®) sind COX-2-Inhibitoren. **SR-141716** wirkt als Antagonist am Cannabinoid-Rezeptor-1 (CB1).

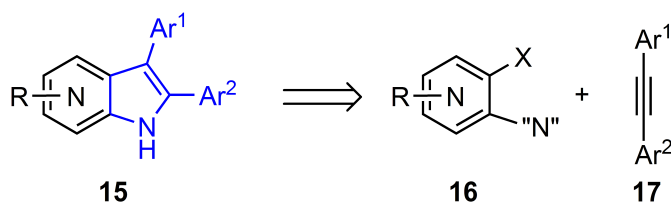
Das 1,2-Diaryl-Substitutionsmuster am 5-Ring bzw. Heterozyklus ist ein wiederkehrendes Motiv in vielen biologisch aktiven Molekülen.^[101] Diese umfassen neben Hemmstoffen von Kinasen (**L-790070**, **12-14**, Abbildung 2.6 oben) u.a. auch bekannte Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (COX-2) und GPCR-Antagonisten (siehe unterer Kasten in Abbildung 2.6). Bei den Inhibitoren **L-790070**,^[105] sowie Pyrazol **12**^[106] und Isoxazol **14**^[107] bildet das Diaryl-Motiv ein für die Aktivität entscheidendes Strukturelement: In diesen Verbindungen geht vom Aminopyridin- bzw. Quinolin-Stickstoff eine Akzeptor-Donor, bzw. Akzeptor-Wechselwirkung

mit der „Hinge“-Region der Kinasen aus.^[105,106,107] Im Pyrrolo-pyrimidin **13** ist ein solches Strukturmotiv dagegen nur mittelbar an entscheidenden Wechselwirkungen beteiligt, indem einer der Phenylringe schwache C-H-Bindungen mit der „Hinge“-Region eingeht, während der andere in Richtung E₁-Region zeigt (vgl. Abbildung 1.5).^[108] Dieses Beispiel verdeutlicht darüber hinaus auch die Möglichkeit einer Erweiterung dieses Strukturprinzips auf annelierte 5-Ring-Heterozyklen.

Die Verschiedenheit des 5-Rings und die unterschiedlichen synthetischen Zugänge, die zu solchen Strukturen führen, machen deutlich, dass die Häufigkeit, mit der diese Motive in biologisch aktiven Verbindungen enthalten sind, nicht mit ihrer chemischen Zugänglichkeit zusammenhängen. Eine gute synthetische Zugänglichkeit wird vielfach als Ursache für das häufige Auftreten von „privilegierten Strukturen“ bzw. ihrer Wirkung gegen unterschiedliche „Targets“ angeführt.^[100] Des Weiteren wird durch ihre vielfältigen biologischen Wirkungen auch offensichtlich, dass chemische Ähnlichkeit nicht zwingend mit einer biologischen Ähnlichkeit korreliert.^[100]

3 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, auf der Basis eines „privilegierten Strukturmotivs“ (vgl. Kapitel 2.4) neuartige Heterocyclen zu synthetisieren, um ihre Eignung als Template für Kinase-Inhibitoren überprüfen zu können. Den Schwerpunkt des ersten Teils der Arbeit bildeten Indole und Azaindole, die unterschiedliche Aryl-Substitutionen in Position 2 und 3 aufwiesen (**15**, Schema 3.1).



Schema 3.1: Angestrebte, funktionalisierte (Aza-)Indole **15** als erweiterter Diaryl-substituierter 5-Ring-Heterocyclus im Sinne eines „privilegierten Strukturmotivs“.

Für die Synthese der neuartigen Azaindole **15** sollten variable und flexible Zugangsmöglichkeiten in Anlehnung an literaturbekannte Synthesen etabliert werden, um daraufhin ihre Einsatzmöglichkeit in unterschiedlichen Kinase-Inhibitor-Projekten zu bestätigen. In diesem Zusammenhang war es außerdem von Interesse, Einblicke in methodische Aspekte der primär zugrunde gelegten Indol-Synthesestrategie nach Larock *et al.*^[109] zu erhalten: zum einen sollten die Reaktivitäten unterschiedlicher *o*-Iodaniline bzw. *o*-Iodaminopyridine verglichen werden sowie zweitens der Einfluss von Substituenten am anilinischem Stickstoff auf den Ausgang der Reaktion untersucht werden.

Des Weiteren sollten Azaindole synthetisiert werden, die neben der erwähnten 2,3-Diaryl-Substitution auch weitere, elektronenziehende Substituenten am Pyridin-Teil besitzen. Der

Fokus wurde hierbei anfangs auf eine Cyano-Substitution in 5-Position der 4- und 7-Azaindolen, also Pyrrolo[3,2-*b*]pyridinen und Pyrrolo[2,3-*b*]pyridinen gerichtet (Abbildung 3.1).

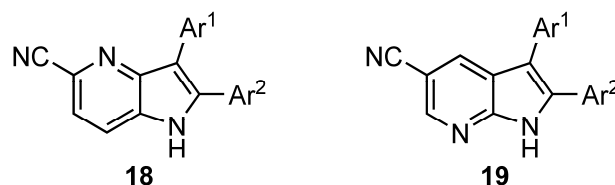


Abbildung 3.1: Angestrebte 4- und 7-Azaindole **18** und **19** mit variabler 2,3-Diaryl-Substitution.

Dies hatte mehrere Gründe: erstens wurden bislang keine elektronenziehenden Substituenten in Synthesen zu o. g. Azaindolen berichtet.^[110] Vor diesem Hintergrund sollte die Cyano-Funktionalität exemplarisch als solche eingesetzt werden, um einen möglichen Einfluss auf die Reaktion zu untersuchen. Darüber hinaus gab es für Diaryl-substituierte Azaindole mit 5-Cyano-Substitution keine Präzedenz, so dass auch die Neuheit der Substanzen interessant erschien. Zweitens stellt das Nitril eine gegenüber vielen Reaktionsbedingungen chemisch inerte Gruppe dar, die jedoch nachträglich derivatisierbar bleibt.

Die gewonnenen Erkenntnisse der zuvor etablierten Konzepte zum Aufbau von Pyrrol-annelierten Ringsystemen sollten auf eine neuartige Klasse von Heterocyclen übertragen werden, die eine „bevorzugte Struktur“ im Sinne einer Donor-Akzeptor-Wechselwirkung (vgl. Kapitel 2.4) aufweisen (Abbildung 3.2).

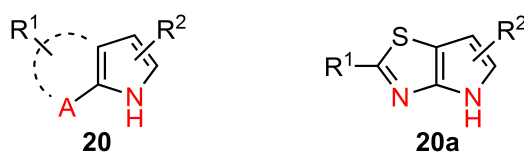


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung eines neuartigen Heterocyclus **20** mit Donor-Akzeptor-Motiv. A steht hier für eine Akzeptor-Funktionalität, z. B. N im Pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **20a**.

Dieser Heterocyclus sollte dann als „Scaffold“ mit ausgewählten Substituenten versehen werden, um eine mögliche Hemmwirkung gegenüber unterschiedlichen Kinasen feststellen zu können. Weiterhin war geplant, den Heterocyclus beispielhaft als Substituent zur Veränderung der Selektivitätseigenschaften in bereits als Kinase-Inhibitoren identifizierten Molekülen einzubringen.

4 Stand der Forschung

4.1 Bekannte Synthesen von 2,3-Diaryl-Azaindolen

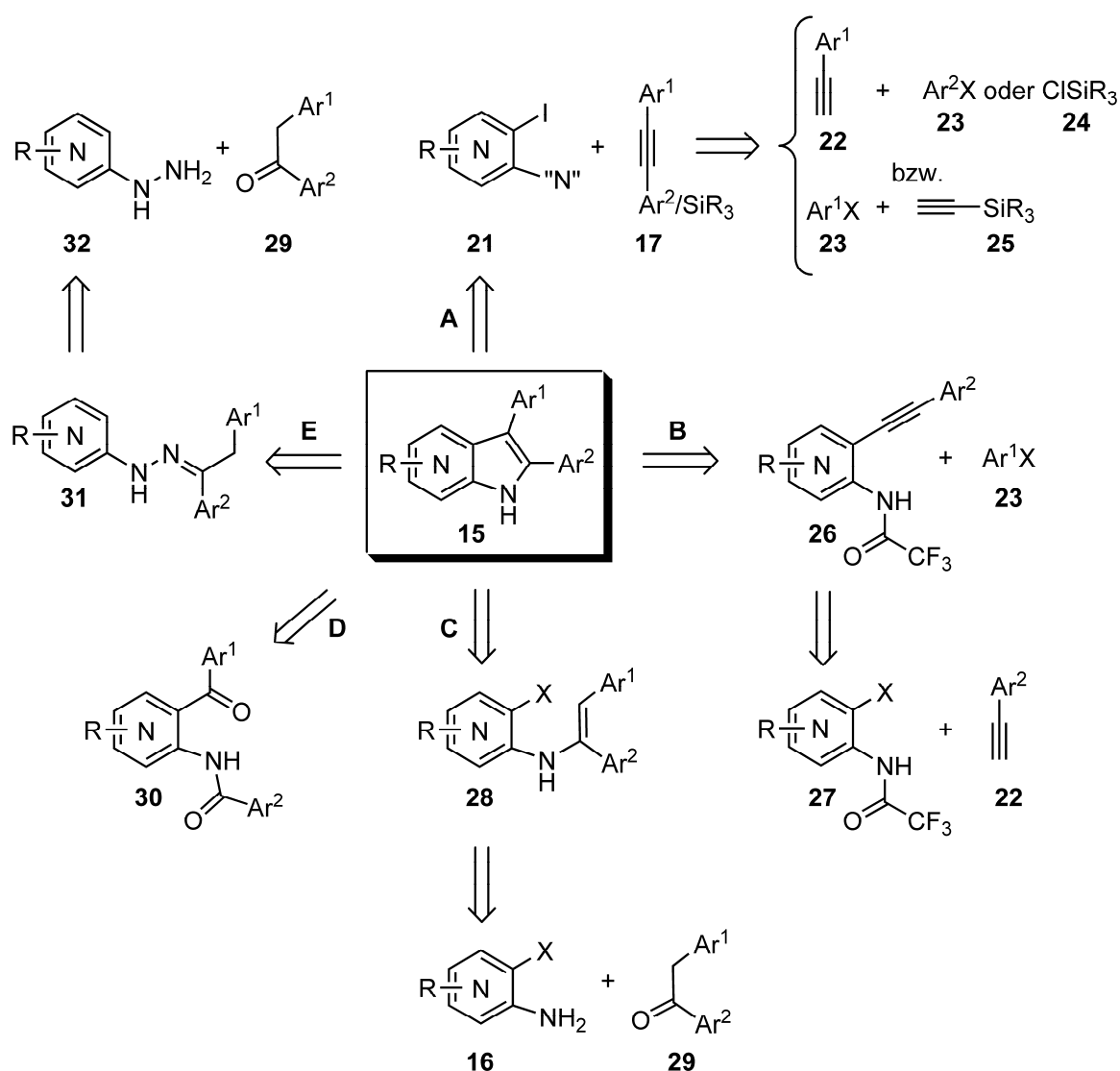
Funktionalisierte Azaindole mit Aryl-Substituenten in den Positionen 2 und 3 sind interessante Verbindungen als Ausgangspunkt für die Entwicklung von Kinase-Inhibitoren (Kapitel 2.4 und 3). Die zugrunde liegenden Indole sind die mitunter am häufigsten in Naturstoffen und pharmakologisch aktiven Verbindungen vorkommende Strukturklasse, deren Zugänglichkeit in Abhängigkeit der Substitutionsmuster auf vielfältigste Weise beschrieben ist.^[111] Dies umfasst auch Synthesen von 2,3-Diaryl-substituierten Indolen.^[112]

Für die analoge und direkte Synthese von entsprechend substituierten Azaindolen durch Aufbau des Pyrrol-Rings sind hingegen deutlich weniger Methoden beschrieben. Die von Indol-Synthesen hierfür erfolgreich adaptierten Methoden sind in Schema 4.1 zusammengefasst. Im Folgenden soll auf die einzelnen Methoden näher eingegangen werden und ihre Eignung für die geplante Synthese der angestrebten Azaindole **18** und **19** (siehe Kapitel 3) bewertet werden.

Die Palladium-katalysierte Reaktion von *o*-Iod-aminopyridinen **16** mit internen Alkinen **17** (Schema 4.1, Methode A), die von Indol-Synthesen als Larock-Reaktion bekannt ist,^[109] stellt die direkteste und eleganteste Methode dar. Sie wurde jedoch bisher nur in wenigen Beispielen für die Synthese von 2,3-Diaryl-substituierten Azaindolen eingesetzt.^[113,114, 115,116] Auffallend ist auch die Tatsache, dass bislang keine 2,3-Diaryl-substituierten 4- bzw. 7-Azaindolsynthesen veröffentlicht wurden. Des Weiteren sind keine Synthesen mit stark elektronenziehenden Substituenten im Pyridin-Teil bekannt. Darüber hinaus ist anzumerken, dass der Einfluss unterschiedlicher Substituenten am anilinischen Stickstoff auf den Ablauf der Larock-

Reaktion zwar in der Literatur erwähnt wird,^[109,114] jedoch bisher nicht systematisch untersucht wurde.

Allgemein zeigt die Larock-Reaktion mit unsymmetrisch substituierten Alkinen eine hohe Regioselektivität, sofern die Substituenten ausreichend unterschiedlich in ihrem sterischen Anspruch sind (siehe Kapitel 5.1.1.3). Vor diesem Hintergrund lassen sich nach Cyclisierung mit entsprechend Silyl-substituierten Alkinen **17** durch Umfunktionalisierungen variable Aryl-Substituenten in 2-Position des Indols einführen.^[117] Die Alkine **17** sind je nach Verfügbarkeit der Edukte durch Arylierung bzw. Silylierung von terminalen Alkinen variabel zugänglich (Schema 4.1, **22-25**).



Schema 4.1: Zusammenfassende Darstellung bekannter direkter Synthesestrategien zu 2,3-Diaryl-Azaindolen mittels Aufbau des Pyrrolrings.

Der als Methode **B** bezeichnete Ansatz nach Cacchi *et al.* basiert auf einem Aminopalladierung/Reduktive-Eliminierungs-Prozess.^[118] Hierbei werden die aus einer Sonogashira-Reaktion erhaltenen *o*-Aminoalkinyne **26** unter Palladium-Katalyse und Zugabe eines entsprechenden Aryl-Halogenids oder -Triflats **23** in einem Syntheseschritt zu den gewünschten 2,3-Diaryl-Azaindolen **15** umgesetzt. Für den Ablauf der Reaktion ist jedoch eine Trifluoracetyl-Schutzgruppe am anilinischen Stickstoff zur Einstellung eines geeigneten pK_a des Amid-Protons erforderlich (Kapitel 5.1.2.1). Diese Reaktion ist ebenfalls für 4- und 7-Azaindole ohne weitere Substituenten im Pyridin-Teil beschrieben worden.^[118] Der Vorteil der Methode liegt in der einfachen Zugänglichkeit der Vorstufen sowie in der hoch-variablen, regio-kontrollierten Zugänglichkeit der Substituenten.

Eine weitere Palladium-katalysierte Alternative ist die intramolekulare Heck-Reaktion (Methode **C**), deren Enamin-Vorstufen **28** aus direkter Kondensation der entsprechenden Aryl-substituierten Ketone **29** mit den *o*-Halo-aminopyridinen **16** entstehen.^[119] Der aufwendige Zugang zu Aryl-substituierten Ketonen schränkt die praktische Anwendung dieser Methode jedoch in erheblichem Maße ein.

Die in Methode **D** gezeigte Retrosynthese basiert auf einer McMurry-artigen Reaktion. Mit Hilfe von TiCl₃/Mg^[120] wird in einer ein-Elektronen-Reduktion unter Desoxygenierung des Diketons **30** das Alken und damit der Pyrrolring aufgebaut. Diese Methode wurde für 2,3-Diaryl-5-Azaindole berichtet.^[119]

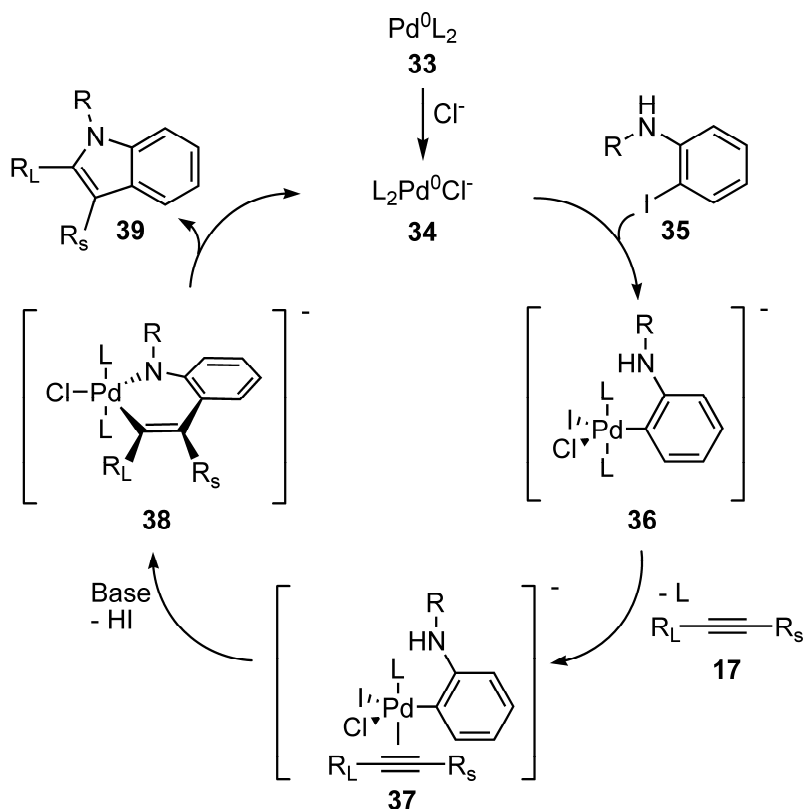
Diaryl-substituierte Azaindole wurden auch bereits früh über eine klassische Fischer-Indolsynthese-Strategie realisiert (Methode **E**).^[121,122,110] Hierfür wird das Hydrazon **31** benötigt, das ebenfalls auf ein Aryl-Keton **29** und auf ein Hydrazinderivat **32** zurückgeführt werden kann.

Eine weitere, nicht in Schema 4.1 aufgeführte, ausgefallenere Methode zur Synthese von 5-Azaindolen ergibt sich aus einer Zirkonocen-vermittelten Kupplung von Organonitrilen mit Alkinen.^[123] Hierbei wird mit Hilfe einer niedervalenten Zirkonocen-Spezies ein Silicium-verbrücktes Diyne mit drei Äquivalenten eines Aryl-Nitrils zum penta-substituierten pyrrolo[3,2-*c*]pyridin umgesetzt.

Die o. g. Methoden **A** und **B** sollen zum Aufbau der Azaindolsysteme **18** und **19** (Kapitel 3) verwendet werden. Speziell die Synthesen nach Cacchi *et al.* erschienen für einen variablen Zugang geeignet.

4.2 Synthesen von Indolen nach Larock

Mit Hilfe der Larock-Reaktion lassen sich in einem Palladium-katalysierten Schritt *o*-Iodaniline – bzw. deren Aza-Analoga – mit einem Alkin zu den entsprechenden Indolen und Azaindolen umsetzen. Wenngleich die Reaktion seit dem Jahre 1991 bekannt ist,^[109] wurde erst später von Larock selbst der Mechanismus postuliert (Schema 4.2) um die Einflüsse der Reaktanden auf die Reaktion zu verstehen.^[124]



Schema 4.2: Postulierter Mechanismus der Indol-Synthese nach Larock.

Mechanistisch betrachtet beginnt die Reaktion mit der oxidativen Addition einer aus Pd(II) *in situ* reduzierten, Chlor-koordinierten Palladium(0)-Spezies **34** an das Aryl-Halogenid **35**. Anschließend erfolgt die Koordination und *syn*-Addition des Alkins **17**. Zwar erwartet man die Kontrolle der Regiochemie der Reaktion durch den sterischen Einfluss der Substituenten während der Koordination des Alkins, jedoch postuliert Larock, dass die Einnahme der weniger sterisch gehinderten Orientierung des Alkins auch durch die Ausbildung der kürzeren C-C-Bindung gegenüber der längeren C-Pd-Bindung im Pallada-cyclus **38** begünstigt wird.^[124] Der Katalyse-Zyklus wird durch die reduktive Eliminierung der Pd(0)-Spezies **34** und der Freisetzung des Indols **39** geschlossen.

Wenn man einen intramolekularen Angriff des anilinischen Stickstoffs auf die Vinylpalladium-Spezies zur Verdrängung des Iodids* am Palladium in Betracht zieht, so ist die NH-Acidität bzw. die Nukleophilie des Anilin-Stickstoffs zu berücksichtigen. Es ist offenkundig, dass Substituenten am Stickstoff sowohl dessen elektronische Eigenschaften verändern, als auch einen sterischen Einfluss darstellen. Larock *et al.* erwähnen z. B.,^[124] dass die Reaktion von 1-Phenylpropin **17a** bzw. Diphenylacetylen **17b** nur mit 2-Iodacetanilid **35a** bzw. *N*-Tosyl-2-iodanilin **35b** erfolgreich mit mittleren Ausbeuten verläuft (Tabelle 4.1, Eintrag 1-2), nicht aber mit dem freien *o*-Iodanilin.

Im Gegensatz dazu berichten Yum *et al.* jedoch,^[125] dass die Effizienz der Synthese von 2,3-disubstituierten 7-Azaindolen **41** deutlich von einem elektronenliefernden Substituenten am Stickstoff abhängt: So verlaufen die 7-Azaindol-Synthesen mit dem Trimethylsilyl-Phenylacetylen **17c** bzw. mit dem Phenylpropin **17a** in Anwesenheit einer Methyl-Substitution am anilinischen Stickstoff (**41b**) mit deutlich höherer Ausbeute, als ohne Substitution (**41a**, Tabelle 4.1, Eintrag 3-4 bzw. 5-6).

Tabelle 4.1: Einfluss eines *N*-Substituenten auf die (Aza-)Indolsynthese diverser Substrate.

#	Anilin	X	R ¹	R ²	R ³	Bedingungen	Ausbeute [%]
1 ^[a]	35a	C	Ac	Me	Ph	5 Äq. KOAc, 24 h	39a 75
2 ^[a]	35b	C	Tos	Ph	Ph	5 Äq. K ₂ CO ₃ , 48 h	39b 60
3 ^[b]	40a	N	H	TMS	Ph	2 Äq. KOAc, 18 h	41a 27
4 ^[b]	40b	N	Me	TMS	Ph	2 Äq. KOAc, 15 h	41b 58
5 ^[b]	40a	N	H	Me	Ph	2 Äq. KOAc, 48 h	41c 45
6 ^[b]	40b	N	Me	Me	Ph	2 Äq. KOAc, 18 h	41d 79 ^[c]

[b] Aus Referenz [124]. [b] Aus Referenz [125]. [c] Gesamtausbeute beider Regioisomere (Verhältnis 52:27).

Die in Tabelle 4.1 aufgeführten und bisher in der Literatur veröffentlichten Beobachtungen zu Substituenten am Stickstoff der Aniline **35** bzw. Aminopyridine **40** erscheinen bezüglich dem

* Es wird bei der Bildung des Pallada-cyclus angenommen, dass das Iodid durch den Angriff des Amins aufgrund seiner geringeren σ -Donor-Eigenschaften gegenüber Chlorid bevorzugt verdrängt wird.

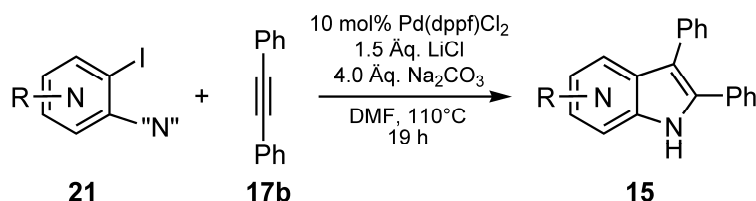
Ablauf der Reaktion im Hinblick auf sterisch anspruchsvoll substituierte Alkine (TMS- und/oder Phenyl-Substituenten) nicht ausreichend untersucht.

5 Ergebnisse

5.1 2,3-Diaryl-substituierte (Aza-)Indole

5.1.1 Synthesen mittels interner Alkine

Um die Reaktivität verschiedener (Aza)-Iodaniline als Substrate in Larock-Reaktionen zu prüfen wurde im Hinblick auf die 2,3-Diaryl-Substitution eine Modellreaktion mit Diphenylacetylen **17b** gewählt (Schema 5.1 und vgl. Schema 3.1).



Schema 5.1: Modellreaktion zur Synthese von 2,3-Diphenyl(aza)indolen.

Die Katalysebedingungen ergaben sich aus früheren Synthesen von Mohrhardt^[126] sowie Larock^[109] und Heinrich *et al.*^[127] und sind optimierte Bedingungen, die für eine Reihe von unterschiedlichsten Substraten exzellente Umsätze in der Indolsynthese lieferten. Das System umfasst den Einsatz von 10 mol% Palladium-Diphenylphosphinoferrocen (Pd(dppf)Cl₂), 1.5 Äquivalenten LiCl als zugesetzte Halogenidquelle und vier Äquivalenten Na₂CO₃ als Base. Larock *et al.* konnten zeigen, dass das Zusammenwirken von Na₂CO₃ mit bis zu zwei Äquivalenten LiCl für die Produktbildung förderlich ist.^[124] Das Acetylderivat wird im ein- einhalbfachen Überschuss eingesetzt. Auch hier konnte gezeigt werden, dass gerade bei flüchtigeren Alkinen die Zugabe mehrerer Äquivalente die Ausbeute verbessert.^[124]

Diphenylacetylen **17b** stellt im Vergleich zu einfach aliphatisch-substituierten Acetylenen mit seiner zweifachen Aromatensubstitution ein anspruchsvolles Substrat dar. Dies ist durch den direkten Vergleich mit aliphatisch substituierten Alkinen in der Literatur bestätigt worden.^[115] Dagegen lässt das Diphenylacetylen **17b** durch seine Symmetrie regiochemische Faktoren unberücksichtigt.

5.1.1.1 Reaktivität von Iodanilinen in der Indol-Synthese

Zunächst sollten verschiedene kommerziell verfügbare *o*-Iodaniline **35c-f** für einen späteren Vergleich mit Iodaminopyridinen in der o. g. Modellreaktion (Schema 5.1) geprüft werden (Tabelle 5.1).

Tabelle 5.1: Reaktivität unterschiedlicher Iodaniline in der Larock-Reaktion.

#	Anilin	R	42	Ausbeute [%] ^[a]
1	35c	H	42a	8 ^[b]
2	35d	CN	42b	55-58 ^[b]
3	35e	CF ₃	42c	55
4	35f	CO ₂ Me	42d	91

[a] Mittlere isolierte Ausbeute basierend auf zwei Versuchen. [b] Die Iodanilin-Komponente verblieb unverbraucht.

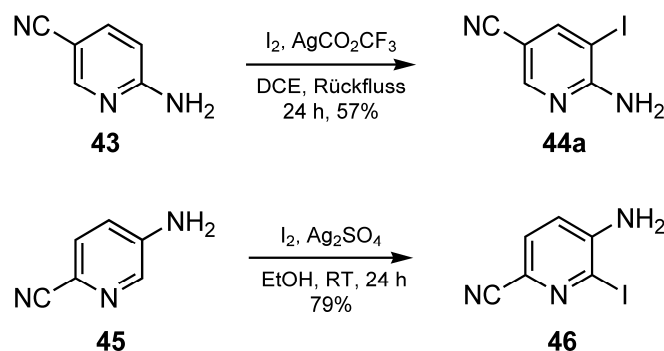
Die Iodaniline **35c-f** zeigen eine Reaktivität in der Larock-Reaktion, die mit ihren elektronischen Eigenschaften korrelierbar ist (Tabelle 5.1): Die Reaktion mit dem unsubstituierten Iodanilin **35c** lieferte unter unvollständigem Ablauf der Reaktion (ca. 60%) und nicht identifizierten Nebenprodukten nur 8% des gewünschten Indols **42a** (Eintrag 1).^{*[128]} Die mit deutlich höheren Ausbeuten verlaufenden Umsetzungen der elektronenärmeren Derivate **35d-f** zu den Indolen **42b-d** lassen sich folglich mit einer erhöhten Aktivierung der C-Halogen-Bindung zur oxidativen Pd-Insertion erklären (Eintrag 2-3).^[129] Besonders deutlich wird dies in der glatten Umsetzung zum Methylester-substituierten Indol **42d** in 91%iger Ausbeute (Tabelle 5.1, Eintrag 4).

* Ein weiteres, für vergleichbare Larock-Reaktionen bekanntes und für dieses Substrat eingesetztes Katalysatorsystem (Pd(OAc)₂/dppf/KOAc in NMP bei 110°C oder 160°C) führte zur Zersetzung des Reaktionsgemisches.

5.1.1.2 Reaktivität von o-Iodaminopyridinen in der Azaindolsynthese

Aufgrund der erzielten Ergebnisse (Tabelle 5.1) sollte sich diese Synthesestrategie nach Larock *et al.* nun direkt auf die Darstellung der gewünschten Azaindole des Typs **18** und **19** (Abbildung 3.1) übertragen lassen. Die geforderte Cyano-Substitution als elektronenziehende Gruppe sollte in diesem Zusammenhang der Produktbildung förderlich sein.

Als Vorstufen für die Azaindol-Synthese wurden daher die isomeren o-Iodaminopyridine **44a** und **46** aus den entsprechenden kommerziell erhältlichen 5- bzw. 6-Aminopicolinonitrilen **43** und **45** über Silber(I)-geführte elektrophile aromatische Substitution in Anlehnung an literaturbeschriebene Synthesen mit 57%iger und 79%iger Ausbeute synthetisiert (Schema 5.2).^[117,130]



Schema 5.2: Synthese der o-Iodaminopyridine **44a** und **46** als Vorstufen für die Azaindolsynthese.

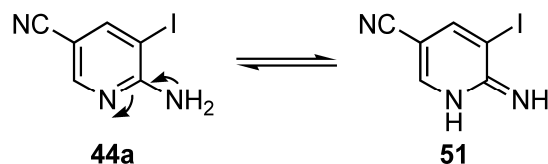
Die o-Iodaminopyridine **44a** und **46** wurden daraufhin in vergleichbaren Larock-Reaktionen geprüft (Tabelle 5.2, Eintrag 1 und 7). Jedoch konnte beiden Fällen kein Umsatz zu den 2,3-Diphenylazaindolen **18a** oder **19a** beobachtet werden. Auch die Verwendung von Pd(OAc)₂/NaOAc^[124] als Katalysatorsystem bei 100°C bzw. 150°C konnte keinen Umsatz zum gewünschten Produkt bewirken (Tabelle 5.2, Eintrag 2).

Tabelle 5.2: *Reaktivität unterschiedlicher Iodaminopyridine in der Larock-Reaktion.*

#	<i>o</i> -IAP ^[a]	R	X	Zeit [h]	Produkt	Ausbeute [%]
1	44a	CN	I	24	19a	0 ^[b]
2	44a	CN	I	19+3	19a	0 ^[c]
3	40a	H	I	48	48	5 ^[b]
4	40a	H	I	19+3	48	5 ^[c]
5	44b	Me	I	19	49	42
6	44c	Me	Br	19	49	3 ^[b]
7	46	CN	I	24	18a	0 ^[b]
8	47^[d]	Cl	I	24	50	46

[a] *O*-Iodaminopyridin. [b] Die Iodanilin-Komponente konnte teilweise reisoliert werden. [c] Mit Pd(OAc)₂/ NaOAc bei 100°C bzw. 150°C (zweite Zeitangabe) durchgeführt. [d] Von Heinrich *et al.* synthetisiert.

Der aromatische Pyridinstickstoff ist bei den Synthesen zu 2,3-Diphenylazaindolen **18a** und **19a** elektronisch gesehen folglich nicht von Vorteil. Beim 6-Amino-5-iodnicotinonitril **44a** kann einer der Gründe in der Amidin-Partialstruktur gesehen werden, in welcher das Imin exocyclisch vorliegt und der Pyridin-Stickstoff das Proton trägt (**51**, Schema 5.3).^[131]

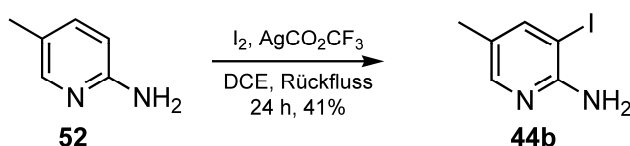
Schema 5.3: *Tautomerie der Amidin-Partialstruktur in 44a.*

Diese Tautomerie zum α -Pyridon-Imid **51** ist bei Amino-Pyridinen bekannt und ist von Faktoren wie Lösungsmittelpolarität und Ionenstärke abhängig.^[132,133] Die α -Pyridon-Imid-Partialstruktur könnte durch elektronenziehende Reste in R bei den Derivaten **44** begünstigt werden (Tabelle 5.2). Mit dieser Überlegung wird verdeutlicht, dass die Nukleophilie, die für den in-

tramolekularen Angriff des Stickstoffs auf das Vinyl-Palladium-Intermediat erforderlich ist, in einem solchen System gesenkt sein könnte (vgl. Schema 4.2).

Da es sich beim 5-Amino-6-iodpicolinonitril **46** nicht um ein analog zu betrachtendes, vinyloges Amidin handelt, ist unklar, warum es ebenfalls keinerlei Umsatz in der entsprechenden Reaktion zeigt (Tabelle 5.2, Eintrag 7). Wenn man jedoch die Reaktion des kommerziell erhältlichen, unsubstituierten *o*-Iodaminopyridins **40a** betrachtet, so konnten hier nach 48 Stunden neben etlichen nicht identifizierten Nebenprodukten immerhin Spuren des Produkts **48** isoliert werden, deren $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopischen Daten mit den Literaturwerten übereinstimmten (Tabelle 5.2, Eintrag 3).^[122] Auch diese Reaktion verlief mit einem weiteren getesteten Katalysatorsystem nicht erfolgreicher (Eintrag 4).

Die Einträge 1-4 geben jedoch einen Hinweis darauf, dass für die Reaktion im Falle der Pyridinderivate, im Vergleich zu den Anilinen (Tabelle 5.1) eine Verringerung des Elektronenzugs durch den Substituenten bzw. die Erhöhung der Elektronendichte im System sogar von Vorteil ist. Bekräftigt wird diese Hypothese durch die Umsetzung des Iodaminopyridins **44b** zum 5-Methyl-2,3-diphenyl-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin **49**, welche bei vollständigem Umsatz das gewünschte Produkt in 42%iger Ausbeute lieferte (Eintrag 5). Das Methyl-substituierte Derivat **44b**, als Edukt für die in Eintrag 5 gezeigte Larock-Reaktion, wurde aus dem 2-Amino-5-Methylpyridin **52** in 41%iger Ausbeute über Silber(I)-geführte elektrophile aromatische Substitution nach einer literaturbekannten Vorschrift hergestellt.^[134]



Schema 5.4: *Synthese des Methyl-substituierten Iodaminopyridins **44b** für den Einsatz in Larock-Synthesen (siehe Tabelle 5.2, Eintrag 5).*

Als weiterer Vergleich wurde das kommerziell erhältliche Bromid **44c** umgesetzt (Tabelle 5.2, Eintrag 6), welches jedoch nach gleicher Laufzeit nur Spuren an Produkt lieferte. Dies deutet erwartungsgemäß auf eine weitaus weniger reaktive C-Br-Bindung hin und bestätigt die allgemeine Verwendung des Iodids für diesen Reaktionstyp.

Interessant ist, dass die Reaktion des Chlor-substituierten *o*-Iodaminopyridins **47** in einer glatten Umsetzung das entsprechende 5-Azaindol **50** in 46%iger Ausbeute lieferte (Tabelle 5.2, Eintrag 8). Dies ist im Vergleich mit den zuvor genannten Aminopyridin-Derivaten unerwartet und lässt folgenden, zusammenfassenden Schluss über die Reaktivität zu: die Umsetzun-

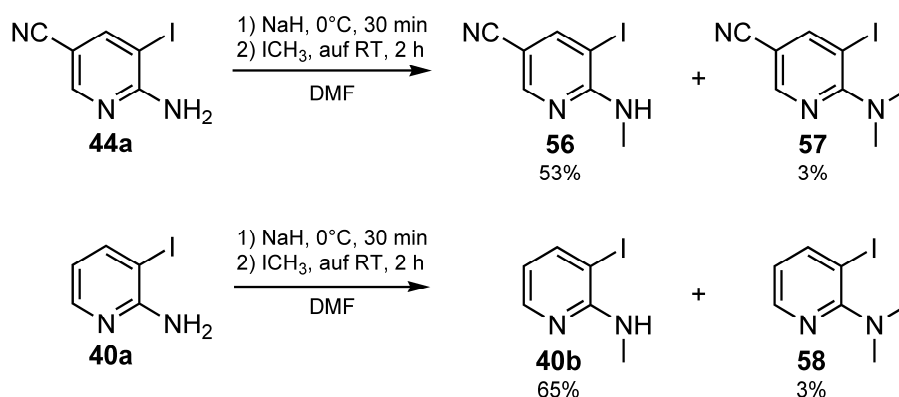
gen zu 4- und 7-Azaindolen unter Verwendung von anspruchsvollen Alkinen verlaufen besser mit elektronenreicheren, am Stickstoff unsubstituierten Iodaminopyridinen. Vergleicht man die in Tabelle 5.2 gezeigten Ergebnisse darüber hinaus noch mit Berichten aus der Literatur von Ujjainwalla *et al.*^[115] zur Synthese von 5- und 6-Azaindolen, wird deutlich, dass diese Umsetzungen den Trend nicht bestätigen: die Iodaminopyridine, die zu 5- und 6-Azaindolen führen, lassen sich, sofern keine weitere Hilfsgruppe am anilinischen Stickstoff vorhanden ist, im elektronenärmeren Fall mit größerem Erfolg umsetzen. Zur Verdeutlichung des letzteren Falls sind die erwähnten Reaktionen^[115] sowie der Eintrag 8 aus Tabelle 5.2 nochmals in Tabelle 5.3 gegenübergestellt.

Tabelle 5.3: Larock-Reaktionen zu 5- und 6-Azaindolen: ein Vergleich mit Literatursynthesen.

<div style="text-align: center;"> <p> $\text{R-} \begin{array}{c} \text{I} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2 \end{array} + \text{Ph-C}\equiv\text{C-Ph} \longrightarrow \text{R-} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4\text{N} \\ \\ \text{Indole} \end{array}$ </p> <p> 47; 52-53 17b 50; 54-55 </p> </div>						
#	o-IAP ^[a]	R	Bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]	
1	47		Cl	10% Pd(dppf)Cl ₂ , 1.5 Äq. LiCl 4.0 Äq. Na ₂ CO ₃ , 1.5 Äq. 17b , DMF 110°C, 19 h	50	46
2 ^[b]	52		H	5% Pd(dppf)Cl ₂ , 1.0 Äq. LiCl, 2.0 Äq. Na ₂ CO ₃ , 3.0 Äq. 17b , DMF, 100°C, ~15 h	54	22
3 ^[b]	53		H	„	55	19 ^[c]

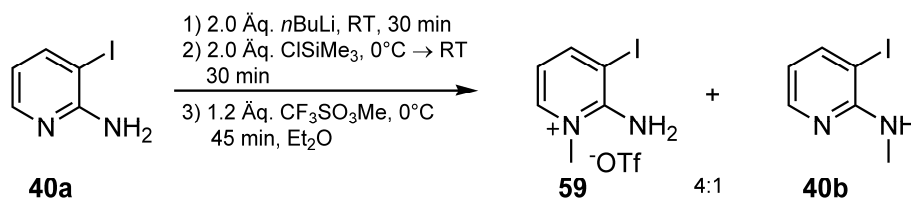
[a] O-Iodaminopyridin. [b] Aus Referenz [115]. [c] Die Iodanilin-Komponente konnte teilweise reisoliert werden.

Auf Basis der zuvor gezeigten Ergebnisse stellte sich die Frage, ob für den Fall der 4- und 7-Azaindolsynthesen die Elektronendichte im System auch durch eine Substitution am anilinischen Stickstoff verändert werden könnte, bzw. ob hieraus nicht sogar ein überwiegender, sterischer Effekt resultieren würde. Dazu wurden die Iodaminopyridine **44a** und **40a** mit elektronenliefernden Methyl-Substituenten am anilinischen Stickstoff versehen (Schema 5.5).



Schema 5.5: Synthese der N-substituierten o-Iodaminopyridine **56** und **40b**

Zur Synthese der mit elektronenliefernden Resten substituierten Derivate wurde o-Iodaminopyridin **44a** mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit Iodmethan zum mono-Methyl-Derivat **56** in 53%iger Ausbeute alkyliert (Schema 5.5). Gleichmaßen wurde das entsprechende 3-Iod-N-methylaminopyridin **40b** in 65%iger Ausbeute synthetisiert. Die zweifach alkylierten Produkte **57** bzw. **58** konnten bei diesen Synthesen in Spuren isoliert werden. Als ein weiteres Edukt für die vergleichende Larock-Synthese wurde ein Methyl-Pyridiniumsalz von **40a** synthetisiert (Schema 5.6). Die Überlegung für Letzteres bestand darin, die in Schema 5.3 beschriebene Tautomerie zu unterdrücken und damit die Reaktivität zu verändern. Aufgrund fehlender Literaturpräzedenz stellte sich die Frage, inwieweit eine ionische Aminopyridin-Spezies überhaupt in einer Larock-Reaktion umgesetzt werden könnte.



Schema 5.6: Darstellung des Methyl-Pyridinium-Triflats **59**.

Die Synthese des Pyridinium-Salzes ging ebenfalls vom Iodaminopyridin **40a** aus. Nach Deprotonieren mit einem Überschuss an *n*-Butyllithium wurde der Stickstoff *in situ* mit einer Bistrimethylsilyl-Substitution geschützt. Die anschließende Umsetzung mit Methyl-Trifluormethansulfonat lieferte das gewünschte Methyl-Pyridinium-Salz als Gemisch mit dem Methyl-Derivat **40b** im ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmten Verhältnis von 4:1. Die hieraus errechnete Ausbeute an **59** betrug 25%.^[135] Nach mehrfachem Umkristallisieren aus einem Ethanol-Ether-Gemisch konnte hieraus das gewünschte Triflat-Salz **59** analysenrein gewon-

nen werden. Um zu prüfen, ob nicht auch ein stark elektronenziehender Substituent am anilinschen Stickstoff die Larock-Reaktion zur Synthese der 5-Cyano-7-Azaindole begünstigen könnte (vgl. Tabelle 4.1, Seite 35), wurde das Trifluoracetyl-substituierte *o*-Iodaminopyridin **60** vergleichsweise getestet. Die Synthese von **60** ist im Kapitel 5.1.2.1 in Schema 5.17 beschrieben. Die Tabelle 5.4 zeigt die vergleichende Umsetzung der *o*-Iodaminopyridinen **40b**, **56** und **60**, sowie des Triflat-Salzes **59**.

Tabelle 5.4: Reaktivität *N*-substituierter Iodaminopyridine in der Larock-Reaktion.

#	<i>o</i> -IAP ^[a]	R ¹	R ²	Produkt	Ausbeute [%]
1	40b	H	Me	61a	80
2	56	CN	Me	61b	59
3		H	H	62	0 ^[b]
4	60	CN	COCF ₃	63	0 ^[c]

[a] *O*-Iodaminopyridin. [b] Das Pyridinium-Salz konnte vollständig reisoliert werden. [c] Abspaltung der TFA-Gruppe.

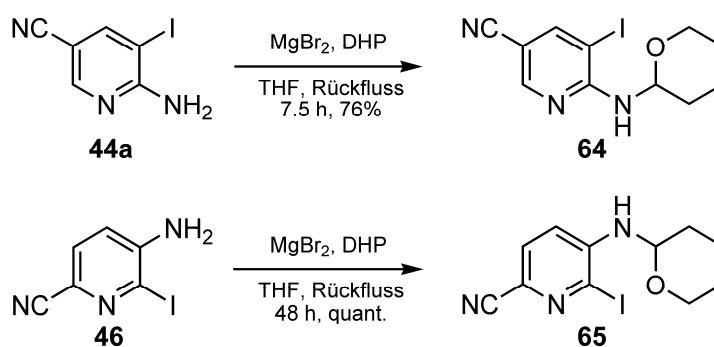
Die mit Methyl-Gruppen am Amin-Stickstoff substituierten *o*-Iodaminopyridin-Derivate **40b** und **56** (Eintrag 1 und 2, Tabelle 5.4) zeigen eine deutlich veränderte Reaktivität im Vergleich zu den unsubstituierten Analogen **44a** und **40a** (Tabelle 5.2): Die vorher völlig oder nahezu unreaktiven Systeme zeigen nun glatte Umsetzungen zu den entsprechenden 7-Azaindolen **61a** und **61b** in 80% bzw. 59% Ausbeute. Mit diesen Reaktionen konnten somit erstmals Beispiele für 2,3-Diaryl-substituierte 7-Azaindole mit elektronenziehenden Resten am Pyridin über eine Larock-Reaktion synthetisiert werden. Diese Ergebnisse stehen mit Berichten in der Literatur von Diphenyl-substituierten Pyrrolo[2,3-*b*]quinolin-Synthesen über Larock-Reaktionen^[136] sowie den o. g. Ergebnissen (Tabelle 4.1) in Einklang.

Das Pyridinium-Salz **59** zeigt unter den aufgeführten Reaktionsbedingungen weder Umsatz noch Zersetzung, wohingegen das Trifluoracetyl-substituierte Amino-Pyridin **59** nicht stabil ist und in der Reaktion das entschützte Edukt, das Aminopyridin **44a**, resultiert.

Da die Methyl-Substitution an den Indol und Azaindolstrukturen für den geplanten Einsatz als Kinase-Inhibitor-Templat unerwünscht war und nur unter drastischen Bedingungen abspaltbar ist,^[137] musste eine reversible Schutzstrategie entwickelt werden.

Es stellte sich die Frage, ob die gewonnenen Erkenntnisse über den Einsatz von elektronenliefernden und sterisch einflussnehmenden Schutzgruppen am Stickstoff auch auf eine wieder abspaltbare Substitution übertragen werden konnten. In der Literatur wird die Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe (THP) unter Larock-Bedingungen als stabil beschrieben^[138] und sollte daher zuerst in der Modellreaktion mit Diphenylacetylen **17b** als temporärer Substituent am Stickstoff geprüft werden. Sie ist unter sauren Bedingungen abspaltbar.^[139]

Zu diesem Zweck wurden die beiden *o*-Iodaminopyridine **44a** und **46** unter Lewis-Säure Katalyse mit Dihydropyran zu den entsprechenden THP-Derivaten **64** und **65** in 76% bzw. quantitativer Ausbeute umgesetzt (Schema 5.7). Normalerweise werden für diese Reaktion katalytisch Brønsted-Säuren, wie *p*-Toluolsulfonsäure eingesetzt. In Versuchen mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat konnten jedoch nur 42% des THP-geschützten Derivats **65** erzielt werden.



Schema 5.7: Synthese der THP-geschützten *o*-Iodaminopyridine **64** und **65**.

Die *o*-Iodaminopyridine **64** und **65** wurden nun in Larock-Synthesen geprüft (Tabelle 5.5).

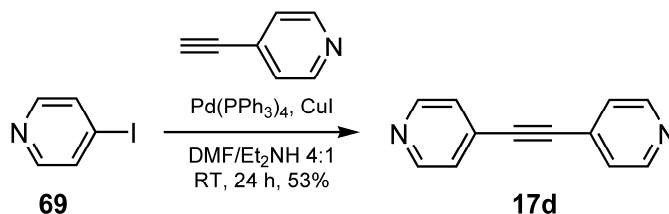
Tabelle 5.5: Larock-Synthesen mit THP-geschützten Iodaminopyridinen **64** und **65**.

#	<i>o</i> -IAP ^[a]	Alkin	R ¹	R ²	Zeit [h]	Ausbeute [%] ^[b]	2.Stufe	Ausbeute [%] ^[c]
1	64	17b	Ph	Ph	21	60 (9)	konz. HCl, μ W 100°C, 20 min	91 (62)
2	65	17d	4-Pyr	4-Pyr	18	nicht isol.	konz. HCl, 110°C, 3 h	(39)
3	65	66a	<i>p</i> -F-Ph	TES	24	62 ^[d]	_ ^[e]	_ ^[e]

[a] *O*-Iodaminopyridin. [b] Ausbeute der Larock-Reaktion; in Klammern ist die Ausbeute an entschütztem Indol angegeben. [c] Ausbeute der Entschützung bzw. Gesamtausbeute über beide Stufen in Klammern. [d] Es konnten 15% an *o*-IAP reisoliert werden; Die Ausbeute an NH-freiem Azaindol wurde nicht bestimmt. [e] Nicht durchgeführt.

Es zeigt sich, dass die THP-Schutzgruppe einen vergleichbaren Einfluss wie die Methyl-Substitution auf die Reaktivität hat (Tabelle 5.4, Eintrag 1). So konnte das THP-geschützte 7-Azaindol **67** mit 60% Ausbeute isoliert werden. Unter den Reaktionsbedingungen kam es zu einer partiellen Abspaltung der THP-Schutzgruppe. Die vollständige Entschützung des Azaindols **67** zum Azaindol **19a** gelang anschließend unter salzsauren Bedingungen mit klassischer Mikrowellen-Erhitung (Eintrag 1). Dabei wurde wie in vorangegangener Larock-Reaktion DMF als Lösungsmittel verwendet, um daraus ein Syntheseprotokoll für eine direkte Abspaltung der Schutzgruppe ohne Isolierung des Larock-Produkts zu entwickeln. Eine Behandlung bei 100°C für 20 min war für eine vollständige Abspaltung der THP-Schutzgruppe ausreichend, so dass das ursprünglich avisierte 7-Azaindol **19a** (siehe Abbildung 3.1, Seite 30) mit 91%, bzw. mit einer guten Gesamtausbeute von 62% über beide Stufen isoliert werden konnte. Dies ist somit die erste berichtete Synthese eines 5-Cyano-7-Azaindols mit einer 2,3-Diaryl-Substitution.

Für die Synthese eines entsprechenden 4-Azaindols wurde das 1,2-Dipyridinylacetylen **17d** eingesetzt (Tabelle 5.5, Eintrag 2), da das resultierende Pyridin-substituierte Azaindol **18b** im Zuge einer SAR-Studie als Vergleichsverbindung dienen sollte (Kapitel 5.1.3). Die Synthese des 1,2-Dipyridinylacetylen **17d** ist in Schema 5.8 gezeigt.

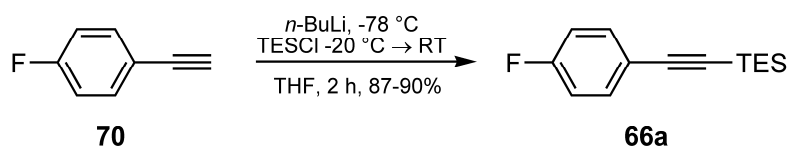


Schema 5.8: Synthese des 1,2-Dipyridinylacetylens **17d** über Sonogashira-Kupplung.

Gleichzeitig wurde das Syntheseprotokoll dahingehend verändert, dass das Produkt der Larock-Reaktion nicht isoliert, sondern direkt mit konzentrierter HCl versetzt wurde (Eintrag 2, Tabelle 5.5). So konnte bei 110°C binnen 3 Stunden unter konventionellem Erhitzen das 2,3-Dipyridinyl-4-Azaindol **18b** in 39%iger Ausbeute erreicht werden. Diese Synthese stellt das erste Beispiel für ein 5-Cyano-4-Azaindol dar, das eine 2,3-Diaryl-Substitution trägt.

Mit dem Ziel eines variablen Zugangs zu Aryl-Substituenten in der 2-Position^[117] wurde nun das Triethyl-substituierte *p*-Fluorphenylalkin **66a** in einer Larock-Reaktion mit dem THP-geschützten Iodaminopyridin **65** umgesetzt (Eintrag 3, Tabelle 5.5).

Zur Darstellung des Triethylsilyl-substituierten Alkins **66a** wurde das *p*-Fluorphenylalkin **70** mit *n*-BuLi deprotoniert und anschließend mit TES-Chlorid abgefangen (Schema 5.9).



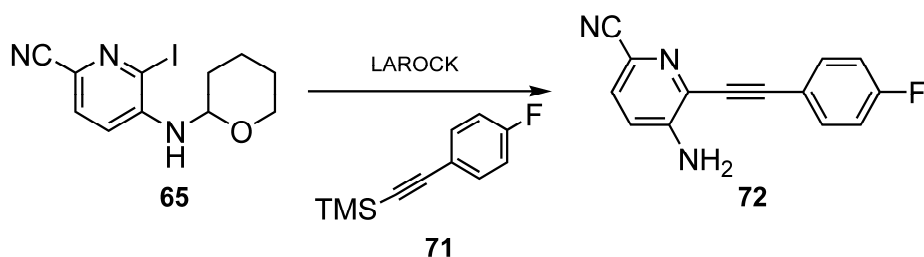
Schema 5.9: Synthese des *p*-Fluorphenylalkin **66a**

Der verglichen mit den bisher aufgeführten Reaktionen erstmalig in der Larock-Reaktion eingesetzte *p*-Fluorphenylrest wurde als ein Isooster für die Phenyl-Gruppe des bislang verwendeten Alkins verwendet. Auf den Unterschied einer möglichen biologischen Aktivität soll in Kapitel 5.1.3 eingegangen werden. In der Larock-Reaktion mit **66a** konnte das 4-Azaindol **68a** mit 62% Ausbeute als einziges Regioisomer isoliert werden (Eintrag 3, Tabelle 5.5). Eine zuvor durchgeführte Vergleichsreaktion mit dem Alkin **66a** und ohne die THP-Schutzgruppe am Aminopyridin hatte nach 24 Stunden unter sonst vergleichbaren Bedingungen lediglich 6% an isolierbarem Azaindol erbracht. Dies bestätigt den Einsatz dieser Schutzgruppe auch für den Fall der Triethylsilylsubstitution.* Eine saure Entschützung wurde mit dem Azaindol **68a**

* Man vergleiche dieses Ergebnis auch mit der Reaktion des Diphenylacetylens **17b** in Tabelle 5.2, Eintrag 7 auf Seite 39, bei der 0% isoliert wurden.

nicht durchgeführt, da auch die Triethylsilyl-Gruppe sauer abspaltbar ist und das 2-*H*-Indol an dieser Stelle nicht von Interesse war.

Die Verwendung der Triethylsilyl-Schutzgruppe ist folgendermaßen begründet: Mit unsymmetrisch substituierten Alkinen, bei denen die Substituenten ausreichend verschiedene Größen besitzen erfolgt die Reaktion regioselektiv (siehe 5.1.1.1, Seite 38). Des Weiteren bieten Trialkylsilane die Möglichkeit einer Abspaltung bzw. weiterführenden Derivatisierung. Prinzipiell ist eine Trimethylsubstitution hierfür geeignet. Jedoch konnte unter Einsatz des käuflichen Trimethylsilyl-alkins **71** bei äußerst uneinheitlich verlaufenden Vorversuchen hauptsächlich nur das Nebenprodukt **72** in unterschiedlichen Ausbeuten erhalten werden. Es entsteht als Sonogashira-Produkt von desilyliertem Alkin **71** und entschütztem **65** (Schema 5.10).



Schema 5.10: Nebenreaktion in der Larock-Chemie unter Verwendung von TMS-Alkinen.

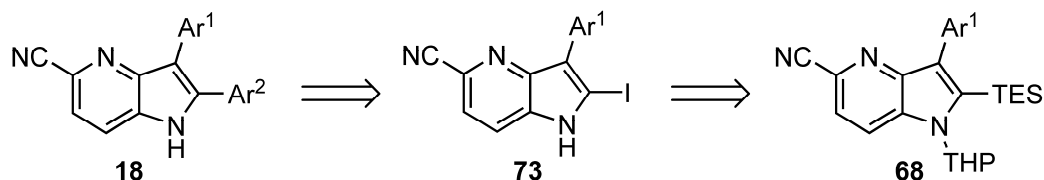
Die vereinzelte Labilität von Trimethylsilylalkinen unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen ist in der Literatur beschrieben.^[113] Jedoch lässt sich keine verallgemeinernde Aussage treffen, da dies auch von einzelnen Faktoren wie z. B. der Zugabe von LiCl abhängt.^[125] In manchen Fällen ist die Ausbeute, sofern die TMS-Gruppe stabil bleibt, sogar höher als mit der homologen TES-Gruppe, was auf eine sterische Hinderung mit weiteren Substituenten im System zurückgeführt werden kann.^[129]

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit der THP-Schutzgruppe eine reversible Hilfsgruppe für die Umsetzung von elektronenarmen *o*-Iodaminopyridinen in der vorher für diesen Fall unzugänglichen Larock-Reaktion etabliert werden konnte. Dadurch waren die Synthesen von Pyrrolo[3,2-*b*]pyridinen und Pyrrolo[2,3-*b*]pyridinen **18** und **19** mit einer 2,3-Diarylsubstitution sowie einer elektronenziehenden Cyano-Funktion in 5-Position erstmalig realisierbar (vgl. Abbildung 3.1).

Auf Basis dieser Ergebnisse sollte nun eine Synthesestrategie zur Einführung von unterschiedlichen Aryl-Substituenten in der 2-Position entwickelt werden. Dies erfolgte exemplarisch anhand der Synthesen von 4-Azaindolen (**18**) und ist im folgenden Kapitel beschrieben.

5.1.1.3 Variabler Zugang zu 2-Aryl-Substitutionen am 4-Azaindol

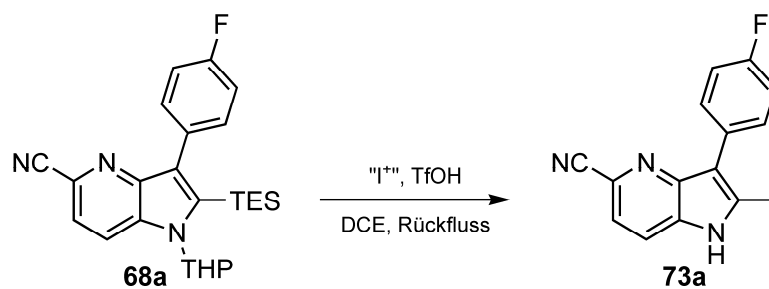
Mit dem effizienten, regioselektiven Zugang zu elektronenarmen 3-Aryl-2-triethylsilyl-substituierten Azaindolen (**65**, siehe Kapitel 5.1.1.1 und Tabelle 5.5, Seite 46) war eine Ausgangsposition für den variablen Zugang zu 2-Aryl-Derivaten geschaffen. Dieser Zugang sollte durch eine Kreuzkupplung mit den Iodiden **73** ermöglicht werden, welche über Entschützung und Iodierung aus **68** synthetisiert werden sollten (Schema 5.11).



Schema 5.11: Retrosynthetische Darstellung eines Zugangs zu variablen 2-Aryl-Substituenten.

Das erstmalig synthetisierte 5-Cyano-4-Azaindol **68a** (Tabelle 5.5, Seite 46) wurde daher in Anlehnung an literaturbekannte Methoden einer umfunktionalisierenden elektrophilen Iodierung in 2-Position unterworfen.^[117,140] Um die Schutzgruppenabspaltung als einzelnen Syntheseschritt zu vermeiden, sollte die Abspaltung der THP-Schutzgruppe gleichzeitig erfolgen. Daher wurde die Reaktion unter Trifluormethansulfonsäure-sauren Bedingungen geführt (Tabelle 5.6).

Tabelle 5.6: Entwicklung einer Entschützung/Iodierung des 4-Azaindols **68a**.

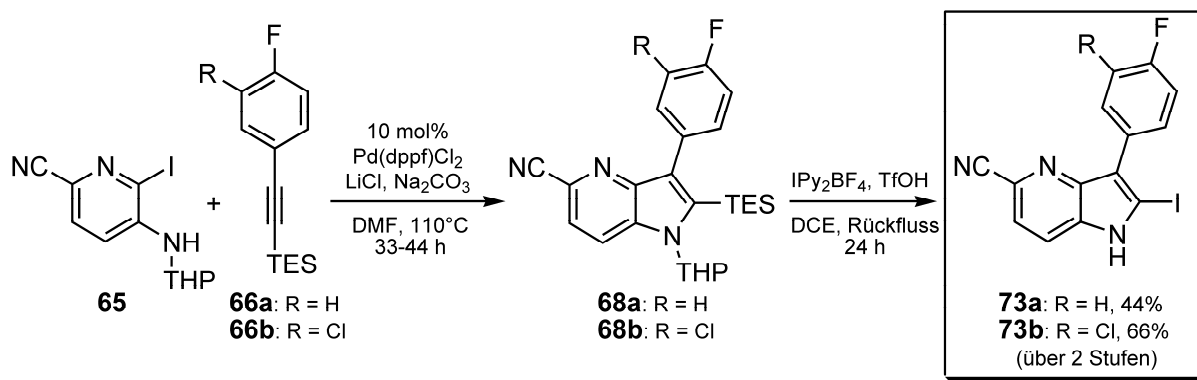


#	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	1.1 Äq. NIS, 2.0 Äq. TfOH, 2 h	31
2	2.0 Äq. IPy ₂ BF ₄ , 4.0 Äq. TfOH, 24 h	78

Da eine Iodierung mit *N*-Iodsuccinimid^[141] bei vollständigem Umsatz neben der Bildung von unidentifizierten Nebenprodukten das gewünschte 2-Iod-4-azaindol nur in 31%iger Ausbeute lieferte, wurde das reaktivere Barluenga-Reagenz, Bipyridinium-Tetrafluorborat,^[142] eingesetzt.^[117] Dieses Reagenz benötigte die Freisetzung des Elektrophils durch Säurezugabe,

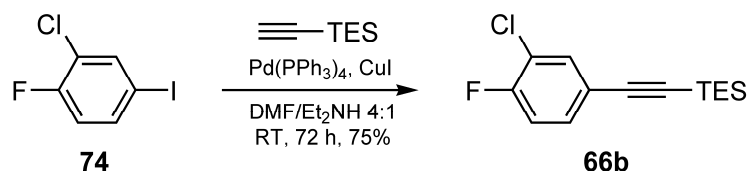
die aufgrund der gleichzeitigen Entschützung der THP-Gruppe ohnehin zugegen war. Für die quantitative Abspaltung war Erhitzen zum Rückfluss in DCE notwendig, da dünnschichtchromatographische Reaktionskontrollen bei Raumtemperatur bzw. 45°C nur unvollständigen Umsatz zeigen konnten. Die Silylkomponente **68a** konnte mit IPy_2BF_4 unter Zugabe eines Überschusses an Trifluormethansulfonsäure in 78% Ausbeute zum gewünschten 2-Iod-4-Azaindol **73a** umgesetzt werden (Tabelle 5.6, Eintrag 2).

Da bei der Larock-Reaktion in unterschiedlichem Ausmaß auch stets die Abspaltung der Schutzgruppe am Stickstoff zu beobachten war (vgl. Tabelle 5.5, Eintrag 1), und diese Gemische aus THP-geschütztem und ungeschütztem Produkt teilweise kieselgelchromatographisch nicht vollständig trennbar waren, wurden sie nach einfacher Aufreinigung an Kieselgel direkt der Iodierung unterworfen.^[143] Dies wird in Schema 5.12 für die zwei Derivate **73a** und **73b** gezeigt, die im späteren Verlauf der Arbeit als Template für die Synthese von 2,3-Diarylsubstituierten 4-Azaindolen im Sinne eines „privilegierten Motivs“ verwendet wurden.



Schema 5.12: Synthese der 4-Azaindol-Template **73a-b** im multi-Gramm-Maßstab.

Das Alkin **66b** wurde über Alkinylierung des entsprechenden Iodids **74** über Sonogashira Kupplung mit TES-Acetylen in 75%iger Ausbeute synthetisiert. Die Synthese von **66a** ist in Schema 5.9 auf Seite 47 dargestellt.



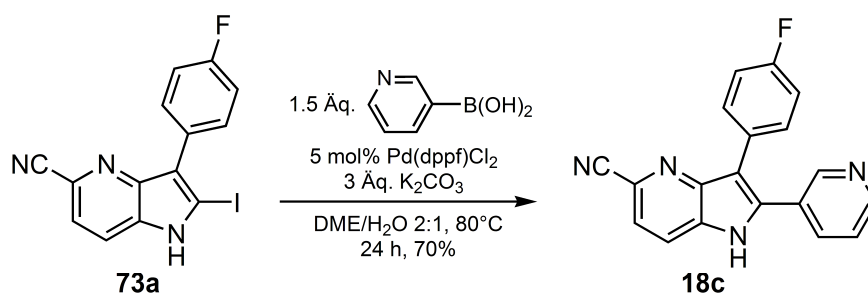
Schema 5.13: Synthese des Alkins **66b** für die Larock Synthese von 4-Azaindolen.

Mit dem in Schema 5.12 dargestellten Syntheseprotokoll gelang die Darstellung von **73a** mit 44%, sowie **73b** mit 66% Ausbeute über zwei Stufen im 15- bzw. 13 mmol-Maßstab. Für die-

se Larock-Reaktionen waren jedoch deutlich längere Laufzeiten für eine vollständige Umsetzung erforderlich.

Die 2-Position sollte nun anschließend über eine Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung mit Aryl-Boronsäuren derivatisiert werden, da diese strukturell divers vielfach kommerziell verfügbar sind. Wenngleich elektronenreiche Pyrrolderivate zu Dehydrohalogenierung neigen (siehe Kapitel 5.1.2.3), ist in der Literatur bekannt, dass 2-Iodindole auch ohne elektronenziehende Substitution am Indol-Stickstoff stabil sein können und sich für eine direkte Kreuzkupplung eignen.^[117,144,145] Auf den ersten Blick stellt eine weitere Arylierung mit einem schwach elektronenziehenden Substituenten in 3-Position keine deutliche Stabilisierung dar, jedoch beschreiben Handy *et al.* auch bereits bei phenylierten Pyrrolen eine deutliche Unterdrückung der Dehalogenierung.^[146]

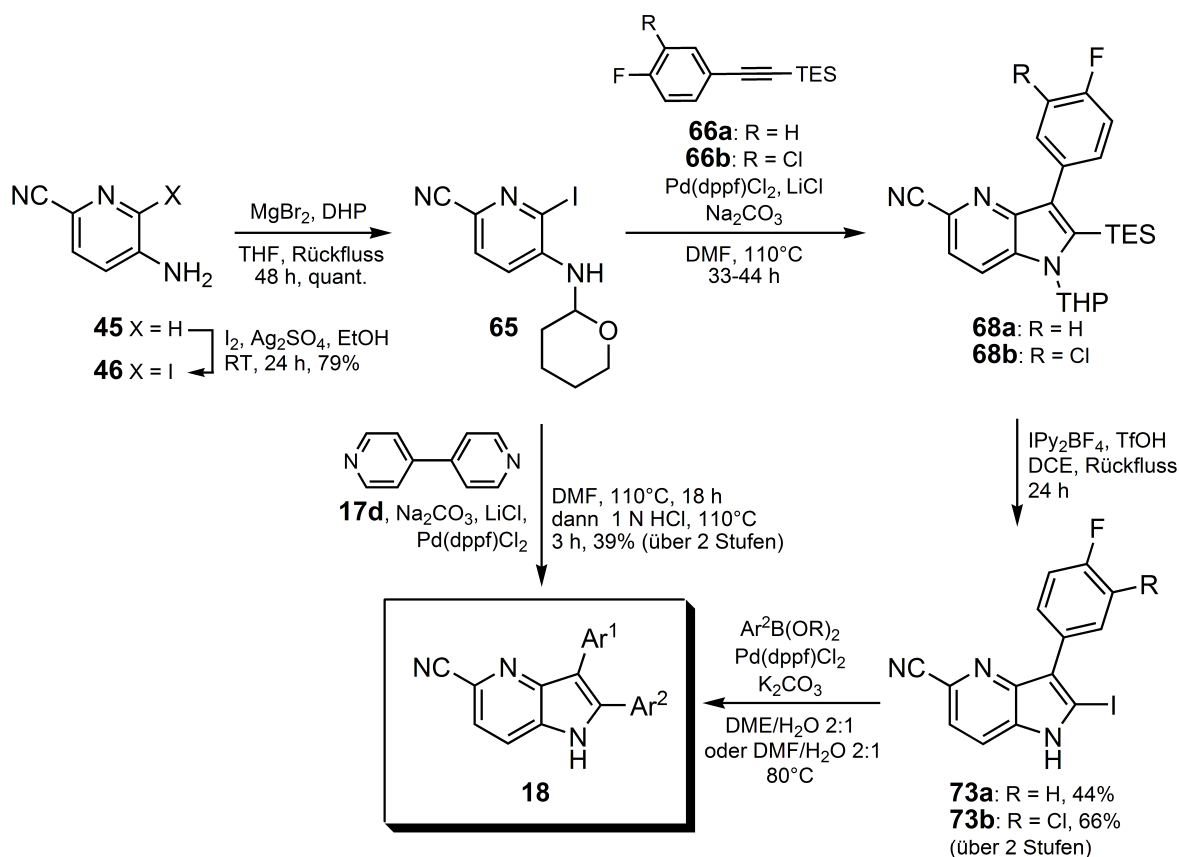
Eine beispielhafte Arylierung ist in Schema 5.14 aufgeführt. In dieser Kreuzkupplung konnte das 2-Iod-Azaindol **73a** in 70%iger Ausbeute zum 2-Pyridinyl-Derivat **18c** umgesetzt werden. Weitere Verbindungen, die über diese Syntheseroute entstanden, sind im Kapitel 5.1.3 zusammenfassend beschrieben. Für die Umsetzungen wurde eine Kombination aus Standard-Reaktionsbedingungen genutzt, deren Lösungsmittel/Basen-Kombination in vielen Fällen sehr gute Umsetzungen erbrachte.^[147] Für alle Reaktionen wurde im Hinblick auf eine beschleunigte Transmetallierung ein wässriges System verwendet. Als Katalysator kam Pd(dppf)Cl₂ zum Einsatz, da der zweizählige Diphenylphosphinoferrocen-Ligand gerade bei Suzuki-Kupplungen mit freien NH-Funktionalitäten in der Literatur als vorteilhaft bezeichnet wurde.^[147] Bei schlechter Löslichkeit der entsprechenden Boronsäuren wurde anstelle des Dimethoxyethans (DME) DMF verwendet.



Schema 5.14: Exemplarische Suzuki-Miyaura Kupplung in 2-Position des 4-Azaindols **73a**.

Eine Übersicht der Syntheseroute, die den variablen Zugang zu Aryl-Substituenten in der 2-Position bei elektronenarmen 4-Azaindolen ermöglicht, ist in Schema 5.15 vollständig zusammengefasst. Über die zentralen Zwischenstufen, dem THP-geschützten *o*-Iodaminopyridin **65** bzw. den 2-Iodazaindolen **73** konnten mithilfe dieser Reaktionssequenz in 2- und 3-

Position gleichartig oder unterschiedlich Aryl-substituierte elektronenarme 4-Azaindole **18** synthetisiert werden.

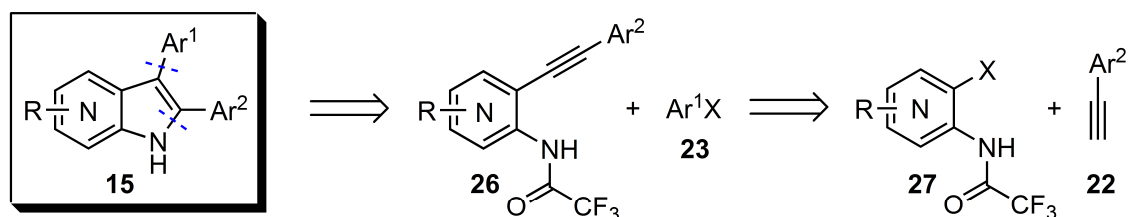


Schema 5.15: Zusammenfassende Darstellung der Syntheseroute zu 2,3-Diaryl-4-Azaindolen **18**, mit einem variablen Zugang zur 2-Position.

5.1.2 Synthesen mittels terminaler Alkine

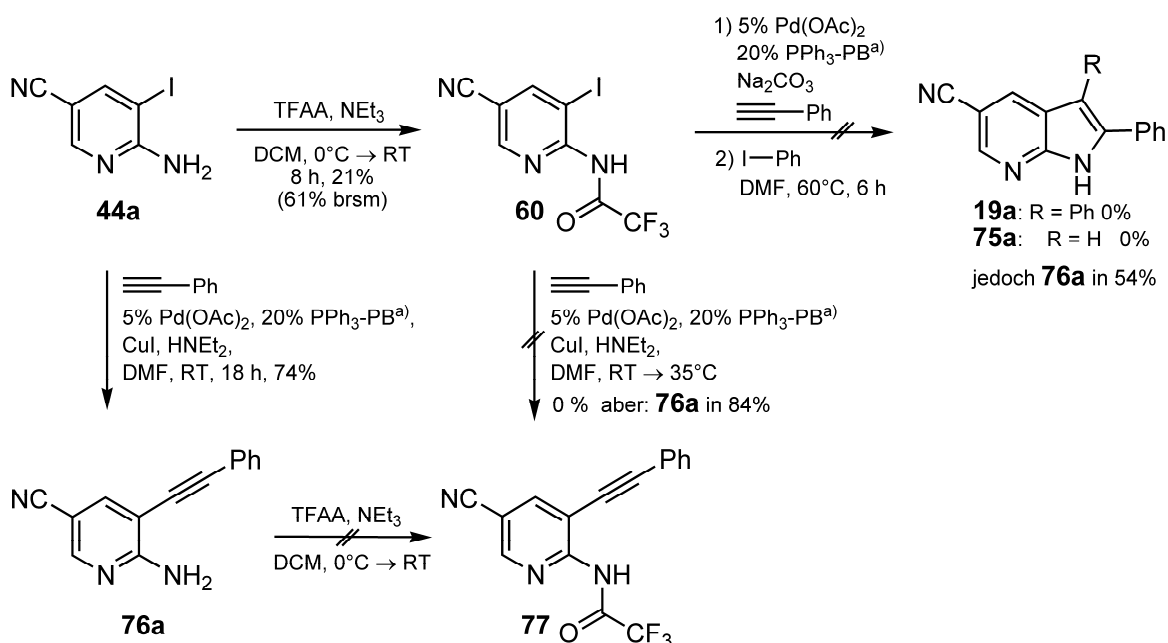
5.1.2.1 Syntheseversuche mittels intramolekularer Aminopalladierung/ Reduktive-Eliminierung

Wie bereits in Kapitel 5.1 erwähnt, sollte der Zugang zu 2,3-Diaryl-Azaindolen auch über eine Sequenz aus Aminopalladierung/Arylierung/Reduktive-Eliminierung von o -Aminoalkinylen **21** nach Cacchi möglich sein.^[118,148,149,150] Daher sollte diese vielversprechende Methode speziell für variable Aryl-Substituenten in der 3-Position untersucht werden. Das zugrundeliegende Prinzip ist in Schema 5.16 noch einmal retrosynthetisch dargestellt. Ausgehend von halogenierten Aminopyridinen **27** wird mit den entsprechenden Alkinen **22** substituiert und anschließend unter erneuter Palladium-Katalyse und Zugabe eines Aryl-Halogenids oder -Triflats **23** sowohl der Ringschluss, als auch die Arylierung in 3-Position ermöglicht. Diese Reaktion ist für Indole auch in einer Ein-Stufen-Synthese beschrieben.^[151]



Schema 5.16: Retrosynthese von 2,3-Diaryl-Azaindolen nach Cacchi.^[118]

Cacchi *et al.* berichten, dass für den Ablauf der Reaktion (Schema 5.16) eine Trifluoracetyl-Schutzgruppe am anilinischen Stickstoff notwendig ist.^[148] Die Verwendung einer Acetyl-Gruppe zeigt im Fall von Indolsynthesen keinen ausreichend elektronenziehenden Effekt, um den für die Cyclisierung benötigten pK_a einzustellen.^[148] Für Pyridin-Derivate können Cacchi *et al.* zwar zeigen, dass der Ring-Stickstoff einen zusätzlichen, elektronenziehenden Effekt hat, jedoch sind auch hier mit einer Acetyl-Substitution nur mittlere Ausbeuten möglich.^[148] Daher sollte die Darstellung der gewünschten Azaindole über die o. g. Methode (Schema 5.16) von einem entsprechend Trifluoracetyl-geschützten Vorläufer **60** ausgehen. Dessen Darstellung, und die anschließenden Syntheseveruche sind in Schema 5.17 beschrieben.



Schema 5.17: Syntheseveruche zu 2,3-Diaryl-7-Azaindolen nach Cacchi. ^{a)}Es wurde polymergebundenes Triphenylphosphin verwendet, dessen Festphase aus Divinylbenzol vernetztem Diphenylphosphino-polystyrol bestand.

Das Aminopyridin **44a** (Synthese siehe Schema 5.2, Seite 39) wurde mit Trifluoressigsäureanhydrid laut dünnstschichtchromatografisch feststellbarem Reaktionsfortschritt vollständig

umgesetzt, jedoch waren im besten Fall 21% des TFA-geschützten Produkts **60** isolierbar. Dies war auf die Hydrolyse-Instabilität von **60** bei der wässrigen Aufarbeitung zurückzuführen.

Anschließend wurde versucht, das 7-Azaindol **19a** direkt über die von Lu *et al.* berichteten Bedingungen^[151] in Anlehnung an die Synthesen von Cacchi *et al.* aus dem TFA-geschützten *o*-Iodaminopyridin **60** zu synthetisieren. Für eine einfachere Aufarbeitung wurde als Ligand polymergebundenes Triphenylphosphin verwendet. Als Katalysator kam Palladium(II)-acetat zum Einsatz. Zwar konnte die Umsetzung des Ausgangsmaterials in die Alkin-Zwischenstufe **77** massenspektrometrisch beobachtet werden, jedoch war nach der angegebenen Reaktionszeit nur das alkinylierte Aminopyridin **76a** in 54%iger Ausbeute isolierbar. Unter den Reaktionsbedingungen kam es zur vollständigen Abspaltung der TFA-Schutzgruppe. Daher wurde versucht, das geschützte Alkin **77** aus **60** herzustellen und zu isolieren, um so den Cyclisierung/Arylierungs-Schritt zu **19a** einzeln durchzuführen. In dieser Reaktion konnte in der Reaktionslösung bereits nach kurzer Zeit die Entstehung des entschützten Alkins **76a** massenspektrometrisch detektiert werden, welches folglich in 84%iger Ausbeute neben Spuren des Cyclisierungsprodukts **75** isoliert werden konnte.

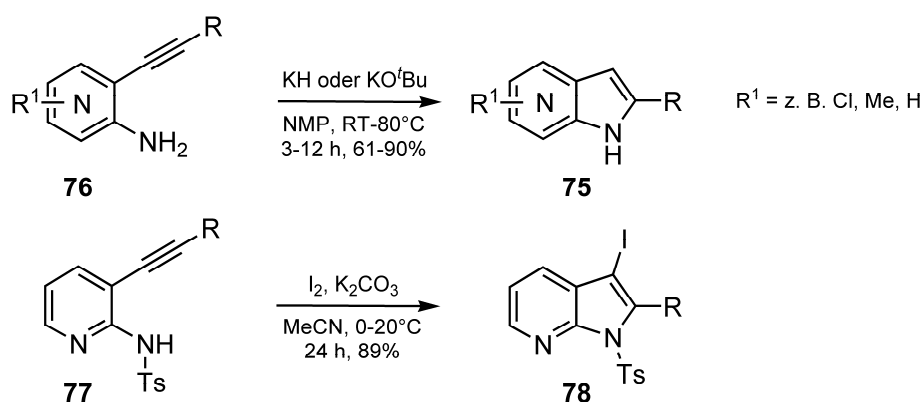
Daraufhin wurde versucht, die Trifluoracetyl-Gruppe von **76a** ausgehend als letzten Syntheseschritt einzuführen. Da diese Reaktion nicht zu vollständigem Umsatz gebracht werden konnte und die Edukt/Produktgemische weder kieselgelchromatographisch noch über präparative HPLC trennbar waren, musste eine alternative Synthesestrategie entwickelt werden.

Die Labilität der TFA-Schutzgruppe, die bei den verschiedenen o. g. Reaktionen auftrat, ist zum einen auf den destabilisierenden, elektronenziehenden Effekt des Ringstickstoffs zurückzuführen. Zum anderen berichten Lu *et al.*,^[151] dass eine entsprechende Synthese von 2,3-Diaryl-5-Cyano-Indolen zwar möglich ist, jedoch erwähnen sie, dass die Reaktion mit dieser stark elektronenziehenden Gruppe in *para*-Position zum anilinischen Stickstoff deutlich langsamer abläuft. Auch Cacchi *et al.* schreiben, dass bei einer *para*-Methylester-Substitution die Azaindol-Synthese ausgehend von erwartungsgemäß deutlich stabileren *o*-Acetoxyhalopyridinen misslingt.^[152]

Aufgrund des unbefriedigenden Verlaufs der in diesem Kapitel beschriebenen Synthesen sollte eine alternative Strategie ausgehend von den nun zugänglichen *o*-Aminoalkinylpyridinen verfolgt werden. Dies sollte anhand des Beispiels von **76a** erfolgen. Diese Synthesen werden im nachfolgenden Kapitel beschrieben.

5.1.2.2 Synthesen über intramolekulare nukleophile Addition von Aminen an Alkine

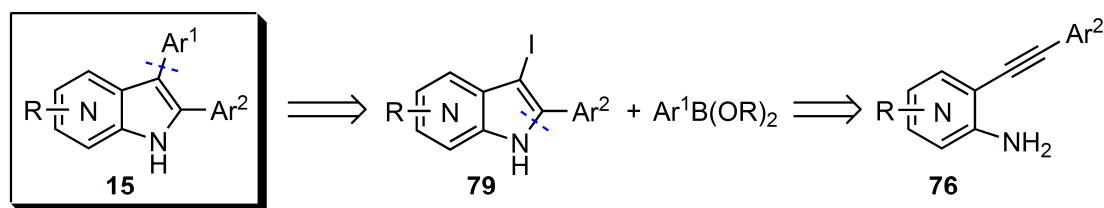
Alternative Zugangsmöglichkeiten zu Azaindolen aus *o*-Aminoalkinylpyridinen **76** sind in der Literatur vielfach beschrieben. In der Regel werden hierfür Schutzgruppen am anilinischem Stickstoff benötigt. Eine Ausnahme bilden z. B. CuI-katalysierte Cyclisierungen,^[153] oder die in der Zusammenstellung der Literaturbeispiele in Schema 5.18 aufgeführte, durch starke Basen induzierte *5-endo-dig*-Cyclisierung (**76**→**75**).^[154] Letztere verläuft darüber hinaus auch unabhängig von (elektronenziehenden) Substituenten am Pyridin-Ring mit guten Ausbeuten.^[130]



Schema 5.18: Auswahl an literaturbekannten Cyclisierungen von *o*-Aminoalkinylpyridinen zu Azaindolen.

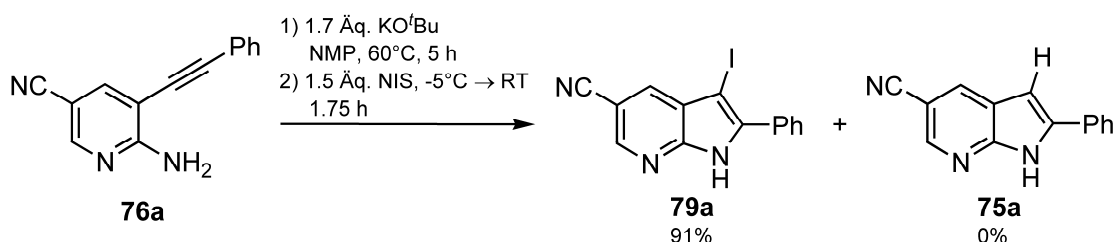
Als ein Beispiel für eine Cyclisierung mit Schutzgruppe am Stickstoff sei hier die Iodocyclisierung nach Knight *et al.*^[155] (**77**→**78**, Schema 5.18) genannt. Diese Reaktion ermöglicht zwar einen Zugang zum synthetisch äußerst interessanten 3-Iod-Azaindol, für die anhand dieser Beispielreaktion gezeigten Iodocyclisierungen sind jedoch stets Schutzgruppen am Anilin-Stickstoff notwendig.^[156]

Da die Tosyl-Schutzgruppe bei Indolen hinsichtlich ihrer basischen Abspaltung nicht immer unproblematisch ist,^[157] wurde eine *5-endo-dig*-Cyclisierung mit starken Basen nach Knochel *et al.* ohne Hilfsgruppe zur Entwicklung einer alternativen Syntheseroute zu variabel 3-Aryl-substituierten Azaindolen angestrebt. Diese Synthesestrategie ist retrosynthetisch in Schema 5.19 dargestellt.



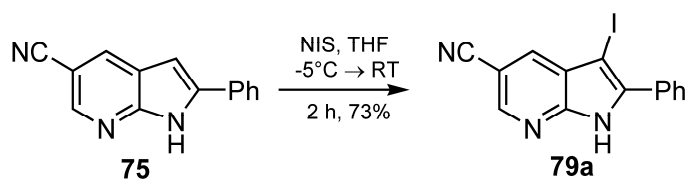
Schema 5.19: Neue retrosynthetische Analyse des Azaindols **15** für einen variablen Zugang zu 3-Aryl-Substituenten.

Da bereits Knochel *et al.* zeigen konnten, dass sich das Indolyl-Anion, welches aus der Cyclisierung mit mindestens stöchiometrischen Mengen an starken Basen, wie Kaliumhydrid oder KO^tBu in polaren Lösungsmitteln direkt resultiert, mit Elektrophilen abfangen lässt,^[130] sollte eine Iodierung in 3-Position auf die angestrebten Azaindole übertragen werden. Dadurch wäre der Zugang zu variablen Aryl-Substituenten in 3-Position gegeben. Folglich wurde das *o*-Aminoalkynylpyridin **76a** im polaren Lösungsmittel NMP mit einem Überschuss an KO^tBu bei 60°C umgesetzt (Schema 5.20).



Schema 5.20: Synthese des 3-Iod-7-azaindols **79a**.

DC-Reaktionskontrolle zeigte die vollständige Cyclisierung nach 5 Stunden. Anschließend wurde bei -5°C-Kühlung NIS zugegeben und bei Raumtemperatur nachgerührt. Über diese Eintopf-Synthese konnte das 3-Iod-7-azaindol **79a** in 91%iger Ausbeute erstmalig dargestellt werden. Ein weiterer Zugang zu **79a** ergab sich aus der direkten Iodierung des Azaindols **75**, welches im Zusammenhang vorangegangener Optimierungsreaktionen entstanden war, mit NIS, wodurch **79a** in 73%iger Ausbeute erhalten werden konnte (Schema 5.21).



Schema 5.21: Alternative Synthese des 3-Iod-7-azaindols **79a**.

Das 3-Iod-Azaindol **79a** war bei Lagerung unter Stickstoff-Schutzgas bei -20°C über mehrere Monate stabil.

5.1.2.3 Variabler Zugang zur 3-Aryl-Substitution

Wie bereits in Schema 5.19 dargestellt, sollte die Arylierung in 3-Position über eine Kreuzkupplung nach Suzuki erfolgen. Jedoch zeigte sich, dass unter allen getesteten Reaktionsbedingungen (Tabelle 5.7) eine massive Dehalogenierung zum Azaindol **75** als Nebenreaktion auftrat: Unter klassischen Bedingungen^[147] (**19b-c**, Eintrag 1 und 2) ließen sich weder elektronisch neutrale noch elektronenreiche Boronsäuren bzw. -ester umsetzen. Unter Zugabe des polareren Lösungsmittels DMF^[158, 159] zur Löslichkeitsverbesserung konnten mit Pd(0)-Katalysatoren unter drastischen Bedingungen geringe Umsetzungen erreicht werden (**19d**, Eintrag 3-4).

Tabelle 5.7: Versuche zur Pd-katalysierten Arylierung in 3-Position am Azaindol **79a**.

79a $\xrightarrow{\text{Ar}^2\text{B(OR)}_2}$ 19a-e + 75

#	Ar ² B(OR) ₂ (Äq.) ^[a]	LM / Base (Äq.)	Bedingungen	Umsatz [%] ^[b]	19	75 ^[b]
1	<i>p</i> -F-Ph-B(OH) ₂ (1.2)	DME/H ₂ O 6:1, K ₂ CO ₃ (4)	5 mol% Pd(dppf)Cl ₂ , 85°C, 48 h dann μ W 80°C, 30 min	Spuren	19b	40
2	<i>p</i> -Bn-O-Ph-B(OR) ₂ (1.2)	DME/H ₂ O 2:1, K ₂ CO ₃ (4)	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ , 80°C, 36 h dann μ W 120°C 60 min	Spuren	19c	100
3	<i>p</i> -CN-Ph-B(OR) ₂ (2)	DME/H ₂ O/DMF 2:1:0.5, Na ₂ CO ₃ (4)	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ , μ W 150°C 20 min	13 ^[c]	19d	60
4	"	"	5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ , μ W 170°C 10 min	15	19d	60
5	"	Dioxan, K ₂ CO ₃ (4)	5 mol% <i>i</i> Pr-PEPPSI 35°C, 36 h → 90°C, 18 h	Spuren	19d	40
6	<i>p</i> -F-Ph-B(OH) ₂ (1.1)	Dioxan, KO ^t Bu (3)	5 mol% <i>i</i> Pr-PEPPSI 70°C, 1.5 h	Spuren	19b	35
7	<i>p</i> -F-Ph-B(OH) ₂ (1.5)	THF, CsF (3)	5 mol% Pd(OAc) ₂ , ^[d] RT, 48 h	0	19b	n. b.
8	<i>m</i> -Cl-Ph-BF ₃ K (2)	DME/H ₂ O/DMF 2:1:0.5, Na ₂ CO ₃ (4)	5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ , μ W 150°C 20 min	13 ^[c]	19e	40 ^[c]
9	NaB(Ph) ₄ (0.3)	DMF, K ₂ CO ₃ (1)	5 mol% Pd(OAc) ₂ , 50°C, 18 h	0	19a	50

[a] Im Falle der Ester wurden die Pinakol-Ester eingesetzt. [b] %, über HPLC-MS bestimmt. [c] Isolierte Ausbeute; **79a** war unverbraucht. [d] Ligand: 10 mol% 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl.

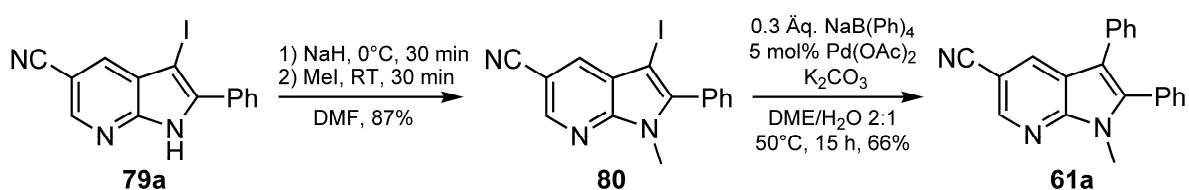
Auch die Anwendung von wasserfreien Reaktionsbedingungen und reaktiven Palladium-Komplexen N-heterocyclischer Carbene (Eintrag 5-6)^[160] sowie Diphenylphosphin-Ligand-Systeme nach Buchwald *et al.*^[161] (Eintrag 7) konnten die reduktive Dehalogenierung nicht minimieren. Aus der Umsetzung des *m*-Chlorphenyl-Kaliumtrifluorborats^[162] als nukleophiler Reaktionspartner in der Kreuzkupplung gelang es immerhin 13% des gewünschten Produkts

19e zu isolieren (Eintrag 8). Eine weitere geprüfte Alternative, die Reaktion von **79a** mit Natriumtetraphenylborat (**19a**, Eintrag 9),^[163] blieb ebenfalls erfolglos.

Die reduktive Dehalogenierung kann dann verstärkt auftreten, wenn die aktive Katalysatorspezies koordinativ ungesättigt ist und es dadurch vermehrt zur β -Hydrideliminierung aus dem Ligand oder Lösungsmittel kommt. Aufgrund der verwendeten Systeme ist dies hier nur für Eintrag 3 denkbar.^[164] Eine weitere, hier vermutlich aufgetretene Nebenreaktion besteht darin, dass die Transmetallierung mit dem Boronat nach der Insertion der Palladiumspezies in die Aryl-Halogenid-Bindung nicht schnell genug abläuft und im wässrigen System die Palladiumspezies reduktiv abgespalten wird, z. B. durch Wasser als Hydridquelle; das Phosphan wird dabei oxidiert.

Smith *et al.* geben an, dass wahrscheinlich die Elektronendichte den Haupteinfluss auf die Stabilität des Halogenids bildet.^[138] Dies können Handy *et al.* durch eine Schützung als Carbat und der daraus resultierenden Absenkung der Elektronendichte zwar bestätigen,^[146] jedoch scheint auch die freie NH-Funktionalität einen Einfluss zu haben. Dies zeigt die vergleichende Umsetzung des Methyl-geschützten Azaindols **80** (Schema 5.22).

Durch Deprotonieren mit Natriumhydrid und Abfangen des Indolyl-Anions mit Methyljodid konnte das Azaindol **80** mit einer Ausbeute von 87% synthetisiert werden. In dem so erhaltenen Pyrrol-System **80** ist die Elektronendichte durch die Methyl-Gruppe sogar erhöht. Jedoch läuft in diesem Fall der entsprechend dem Eintrag 9 in Tabelle 5.7 durchgeführte Versuch bemerkenswerterweise glatt zum *N*-Methyl-Azaindol **61b** mit 66% Ausbeute und nur Spuren an dehalogeniertem **80** (Schema 5.22).

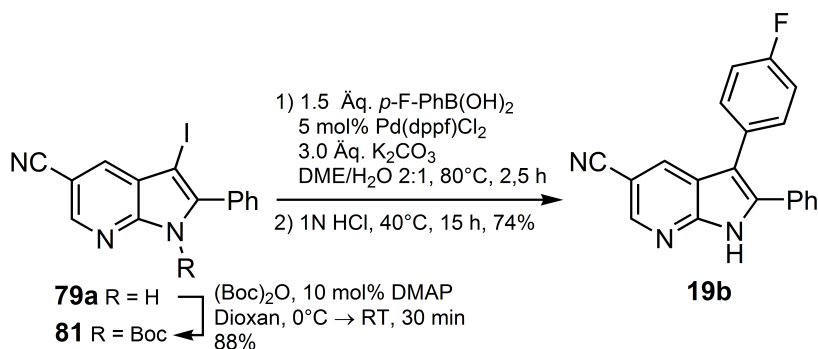


Schema 5.22: Pd-katalysierte Phenylierung mit Methyl-geschütztem Azaindol **83** zum *N*-Methyl-7-Azaindol **61b** (siehe auch Tabelle 5.4, Seite 44).

Aus Sicht einer Anwendung für variable NH-freie Azaindolsynthesen war eine Methylierung am Indol-Stickstoff jedoch denkbar ungeeignet (siehe Kapitel 5.1.1.1). Daher wurde das Azaindol **79a** für anschließende Umsetzungen als Carbat geschützt (**81**).^[146] Dies gelang unter DMAP-Katalyse in Dioxan mit 88%iger Ausbeute. Das Indol **81** zeigte unter den schwach sauren Bedingungen der Kieselgel-Chromatographie Instabilität hinsichtlich der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe. Dieses Problem konnte dadurch minimiert werden, dass das

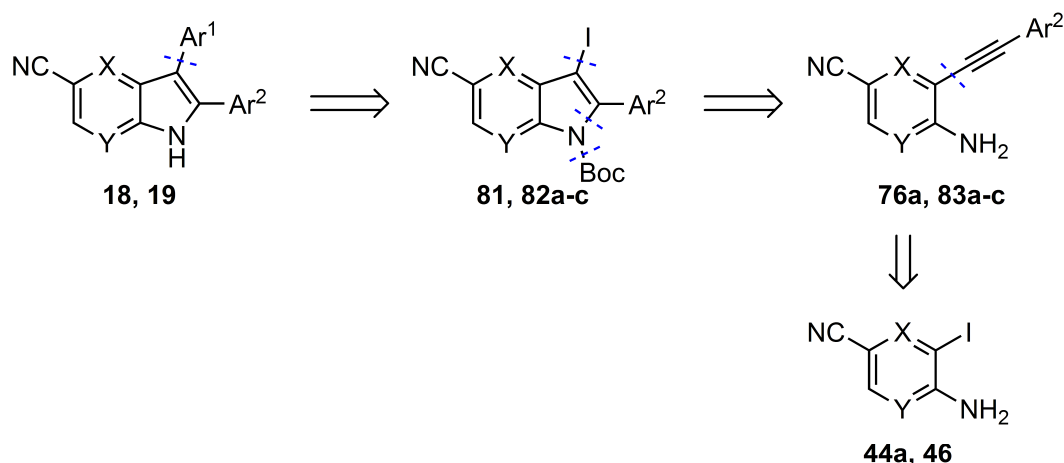
Rohprodukt nach der wässrigen Aufarbeitung zeitnah über neutralem Aluminiumoxid chromatographisch aufgereinigt wurde.

Anschließend konnte das Iod-Azaindol **81** unter konventionellen Bedingungen^[147] (vergleiche Eintrag 1, Tabelle 5.7) exemplarisch glatt zum *p*-Fluorphenyl-Derivat **19b** umgesetzt werden. Die Boc-Schutzgruppe wurde nach beendeter Reaktion *in-situ* durch Zugabe von HCl ohne weitere Aufreinigungsschritte abgespalten. Diese Zwei-Stufen-Synthese gelang mit 74%iger Ausbeute (Schema 5.23).



Schema 5.23: Carbamatschätzung von **79a** und exemplarische Arylierung/Entschätzungs-Sequenz.

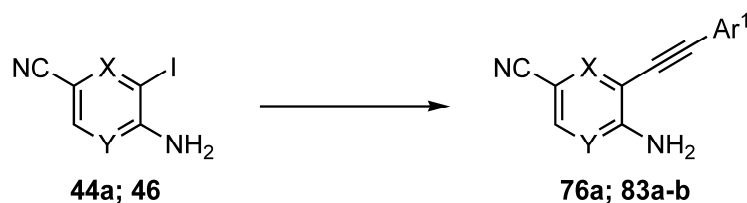
Um den Aufreinigungsschritt der Zwischenstufe (Cylisierung/Iodierung+Boc-Schätzung) zu umgehen wurde die Synthese des 3-Iod-Derivats **81** als Templat für die Synthese von 3-Aryl-substituierten Azaindolen **19** in einer kombinierten Reaktionsfolge im Eintopfverfahren durchgeführt und optimiert. Dieses Verfahren wurde dann erfolgreich auf die Synthese der entsprechenden Isomere **82a-c** übertragen, welche als Template für die 4-Azaindolsynthesen (**18**) dienen sollten. Schema 5.24 fasst die vollständige Syntheseroute retrosynthetisch zusammen, welche im Folgenden näher beschrieben wird.



Schema 5.24: Retrosynthetische Zusammenfassung der variablen Synthese von 4- und 7-Azaindolen. Finaler Syntheseschritt nach der Cyclisierung/Iodierung/Boc-Schützung zu **81** bzw. **82** als Ein-Topf-Reaktion aus den o-Aminoalkynylpyridinen **76** bzw. **83** ist die Arylierung über Suzuki-Kupplung zu **18** und **19** ($X, Y = \text{CH}$ oder N)

Die hierfür benötigten Alkine **76a** und **83a-c** wurden über Sonogashira-Kupplung hergestellt (Tabelle 5.8).

Tabelle 5.8: Kupplung terminaler Arylalkinyle: Vorstufe für die 5-endo-dig-Cyclisierung.



#	X	Y	Ar ¹	Bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]
1	44a	CH	N	Ph	1.1 Äq. Alkin, 5 mol% Pd(OAc) ₂ 20% PPh ₃ -PB, ^[a] 5% CuI, NEt ₃ DMF, RT, 18 h	76a 70 ^[b]
2	46	N	CH	Pyridin-4-yl	1.1 Äq. Alkin, 5 mol% Pd(OAc) ₂ , 20% PPh ₃ -PB, ^[a] 5% CuI, NEt ₃ , DMF, 40°C, 50 h	83a 41 ^[b,c]
3	46	N	CH	Pyridin-4-yl	1.1 Äq. Alkin, 5 mol% Pd(dppf)Cl ₂ , 10% CuI, 5.0 Äq. Cs ₂ CO ₃ , THF, 50°C 48 h dann RT, 72 h	83a 62 ^[b]
4	46	N	CH	Pyrimidin-5-yl	1.1 Äq. Alkin, 5 mol% Pd(dppf)Cl ₂ , 10% CuI, 5.0 Äq. Cs ₂ CO ₃ , THF, RT, 24 h	83b 43

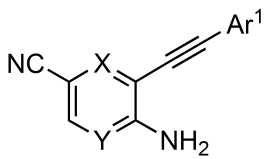
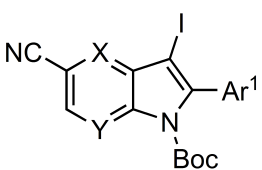
[a] Polymergebundenes Triphenylphosphin: Festphase aus Divinylbenzol-vernetztem Diphenylphosphino-polystyrol. [b] 20 mmol-Maßstab. [c] 15% des Aminopyridins **46** wurden reisoliert.

Unter klassischen Bedingungen in DMF unter Zugabe von Triethylamin als Base konnte das Alkin **76a** in 70%iger Ausbeute isoliert werden (Eintrag 1). Die Reaktion des Pyridinyl-Derivats **83a** hingegen war unter diesen Bedingungen auch bei erhöhter Temperatur und verlängerter Laufzeit nicht vollständig abgelaufen (Eintrag 2). Durch die Verwendung des zwei-

zähnigen Phosphinligands Dppf und Cs_2CO_3 als anorganische Base in THF konnte die Ausbeute auf 62% deutlich verbessert werden (Eintrag 3).

Für die kombinierte Ein-Topf-Synthese wurde die in Schema 5.21 aufgeführte Baseninduzierte Cyclisierungs/Iodierungs-Reaktion um die Carbamat-Schützung (vgl. Schema 5.23) erweitert und zudem auch auf die Synthese der entsprechenden 4-Aza-3-Iod-Indol-Template **82a-c** übertragen (Tabelle 5.9).

Tabelle 5.9: Optimierte, konsekutive 5-endo-dig Cyclisierung/Iodierung/Schützung zur Synthese der 3-Iod-Azaindoltemplate **81** und **82a-c**.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>76a; 83a-c</p> </div> <div style="margin: 0 20px; text-align: center;"> <p>1) 1.7 Äq. KO^tBu NMP, RT \rightarrow 90°C, 5 h 2) 1.5 Äq. NIS -5°C \rightarrow RT, 1.75 h 3) 5.0 Äq. $(\text{BOC})_2\text{O}$ 1.0 Äq. DMAP -5°C \rightarrow RT, 30 min</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>81; 82a-c</p> </div> </div>						
#		X	Y	Ar^1	Produkt	Ausbeute [%]
1	76a	CH	N	Ph	81	80
2	83a	N	CH	4-Pyridinyl	82a	83
3	83b	N	CH	Pyrimidin-5-yl	82b	59
4	83c ^[a]	N	CH	Ph	82c	73

[a] Von Heinrich et al. synthetisiert.

Für eine vollständige Carbamat-Schützung des Indol-Stickstoffs waren fünf Äquivalente an Boc-Anhydrid und stöchiometrische Mengen an DMAP notwendig. Die 3-Iod-Azaindole **81** und **82a-c** konnten so im Eintopfverfahren in 59-83%iger Ausbeute erhalten werden.*

Mit den 3-Iod-Template **81** und **82a** wurden daraufhin analog Schema 5.23 exemplarisch Aryl-Substituenten in die 3-Position des 4- bzw. 7-Azaindols eingebracht (Tabelle 5.10). In diesen Synthesen wurde die Carbamat-Spaltung mit ethanolischer Salzsäure durchgeführt.

* Analog der bereits zuvor gezeigten Synthese von **81** war eine säulenchromatographische Aufreinigung über neutralem Al_2O_3 unmittelbar nach der wässrigen Aufarbeitung entscheidend. Die Verbindungen waren daraufhin bei Lagerung unter Schutzgas bei -20°C stabil.

Tabelle 5.10: Variable Arylierung von 4- und 7-Azaindolen in 3-Position.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>81; 82a 18d-f; 19b, f-h</p> </div> <div style="margin: 0 20px;"> <p>1) 1.5 Äq. Ar²B(OH)₂ 5 mol% Pd(dppf)Cl₂ 3.0 Äq. K₂CO₃ DME/H₂O 2:1, 80°C 2) ethan. HCl, 60°C</p> </div> </div>					
#	X, Y, Ar ¹	Reaktionszeiten [h] ^[a]	Ar ²	Produkt	Ausbeute [%]
1 ^[b]	<p>81</p>	2.5; 15		19b	74
2		2.5; 18		19f	90
3		4; 18		19g	75
4		4.5; 24		19h	82
5	<p>82a</p>	2.5; 16		18d	86
6		3.5; 4		18e	51
7		2.25; 8		18f	61

[a] Reaktionszeit der Boc-Abspaltung nicht optimiert. [b] Siehe Schema 5.23, Boc-Abspaltung mit 1 N HCl bei 40°C.

Die für die Synthese eingesetzten elektronenarmen und -reichen Boronsäuren bzw. -ester ermöglichten die Darstellung von diversen Derivaten in guten bis sehr guten Ausbeuten. So ließ sich z. B. die ungeschützte 3-Hydroxyphenyl-Substitution in 75% Ausbeute realisieren (Eintrag 3, Tabelle 5.10), der elektronenreichere Furanyl-Rest war mit 90%iger Ausbeute zugänglich (**19f**, Eintrag 2). Die Synthese des *p*-Nitrophenyl-Derivats **19h** gelang zwar mit 90% Ausbeute (Eintrag 4), jedoch konnte das vergleichbar elektronenarme *p*-Methylsulfon **18e** nur mit 51%iger Ausbeute isoliert werden.

Mit Hilfe der in Tabelle 5.8 und Tabelle 5.10 bzw. in Schema 5.24 gezeigten Sequenz konnten aus den vorher zugänglich gemachten *o*-Iodaminopyridinen **44a** und **46** bisher nicht beschriebene elektronenarme 4- und 7-Azaindole **18** und **19** synthetisiert werden. Die Einfüh-

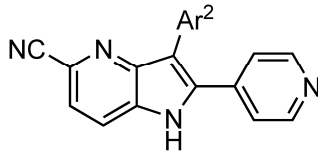
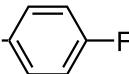
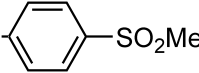
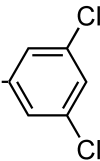
rung eines 3-Aryl-Substituentens über Suzuki-Kreuzkupplung auf der letzten Synthesestufe ermöglicht ein hohes Maß an Variabilität. Aufgrund der optimierten Durchführung führt die Synthese mit verhältnismäßig wenigen Aufreinigungsschritten zu vielfach substituierten Azaindolen.

5.1.3 2,3-Diaryl-4-Azaindole: Inhibitoren von p38 und c-Met

5.1.3.1 Einleitung und Motivation

Im Zuge der routinemäßigen Testung der bis zu diesem Zeitpunkt synthetisierten Verbindungen in den bei Merck Serono etablierten Kinase-Inhibitions-Assays zeigten die zwei Derivate **18d** und **18f** gegenüber allen bis dahin gemessenen, o. g. Verbindungen eine Inhibitionsaktivität: Die 5-Cyano-4-Azaindole **18d** und **18f** hemmen die RTK c-Met mit mikromolaren IC₅₀ (Tabelle 5.11).

Tabelle 5.11: Inhibition der RTK c-Met durch die Azaindole **18d-f**.

<div></div> 18d-f			
#		Ar ²	IC ₅₀ [μM] ^[a,b]
1	18d	-- <div></div>	1.95
2	18e	-- <div></div>	inaktiv
3	18f	-- <div></div>	2.55

[a] Enzymatische Inhibition. Die Assay-Bedingungen basieren auf Referenz [165]. [b] Durchschnittswerte von 2-3 Messungen.

Die Halogensubstitutionen in *meta*- und *para*-Position scheinen einer Aktivität dienlich zu sein (**18f** bzw. **18d**), wohingegen **18e**, dass mit einer polaren *p*-Methylsulfonyl-Gruppe substituiert ist, keine Wirkung zeigt.

Diese Befunde sind mit ähnlichen, publizierten Strukturen zu vergleichen: Derartige 2,3-Diaryl-4-Azaindole sind als Inhibitoren der Ser/Thr-Kinase p38 bekannt (**87** in Abbildung 5.1).^[119,166] Der Pyrrol-Teil des Azaindols bildet hierbei den 5-Ring des zuvor beschriebenen

„privilegierten Motivs“ mit *ortho*-Diaryl-Substitution (siehe Kapitel 2.4). Dies ist durch zahlreiche Publikationen belegt, die weitere 5-Ring-Heterocyclus-Strukturen mit *o*-(4-Pyridinyl)-(*p*-Fluorphenyl)-Systemen beschreiben.^[167]

4-Azaindole wurden zwar zum ersten Mal im Jahre 2009 als c-Met-Inhibitoren beschrieben, jedoch weisen diese ein vollkommen anderes Substitutionsmuster als o. g. Derivate auf. Das Sulfonamid **88** ist als Beispiel hierfür in Abbildung 5.1 dargestellt.^[168] Darüber hinaus waren 4-Azaindole als c-Met-Inhibitoren nicht bekannt.

C-Met („mesenchymal-epithelial transition factor“, siehe auch Abbildung 1.1, Seite 1) wird häufig auch als Hepatozyten-Wachstums-Faktor-Rezeptor (HGF) bezeichnet. Es handelt sich hierbei um eine RTK. Ihre wichtigsten Funktionen nach ihrer Aktivierung durch eine Signalkaskade sind die Anregung von Gewebe-Neubildung, Bildung von Blutgefäßen und erhöhte Zell-Beweglichkeit.^[169] C-Met kommt bei vielen Krebsarten mutiert und überexprimiert vor.^[170] Die Signal-Weitergabe durch die Aktivierung von c-Met ist dann u. a. verantwortlich für erhöhte Zellteilung, Invasivität (Wucherung in umliegendes Zellgewebe) und Metastasen. Die p38-Kinasen gehören zu den mitogenaktivierten Proteinkinasen (MAPK, siehe auch Abbildung 1.1, Seite 1).^[171] Es handelt sich hierbei um intrazelluläre Serin-/Threonin-Kinasen. Von der humanen p38 MAP Kinase sind derzeit vier Isoformen bekannt: p38 α , p38 β , p38 γ und p38 δ , welche unterschiedliche Sequenzhomologien aufweisen: p38 β , p38 γ und p38 δ sind je zu 75%, 62% und 64% mit p38 α identisch.^[172] Die p38-Kinasen sind letztendlich durch Aktivierung von Transkriptionsfaktoren im Zellkern an Zelldifferenzierung, Zellproliferation und Apoptose beteiligt.^[173]

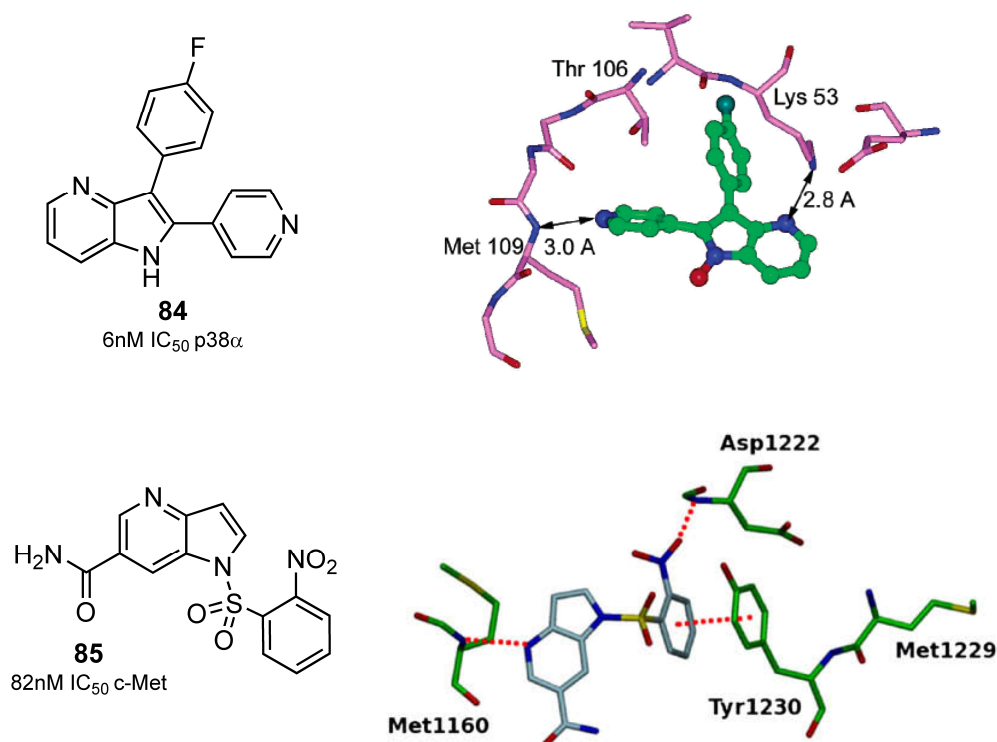
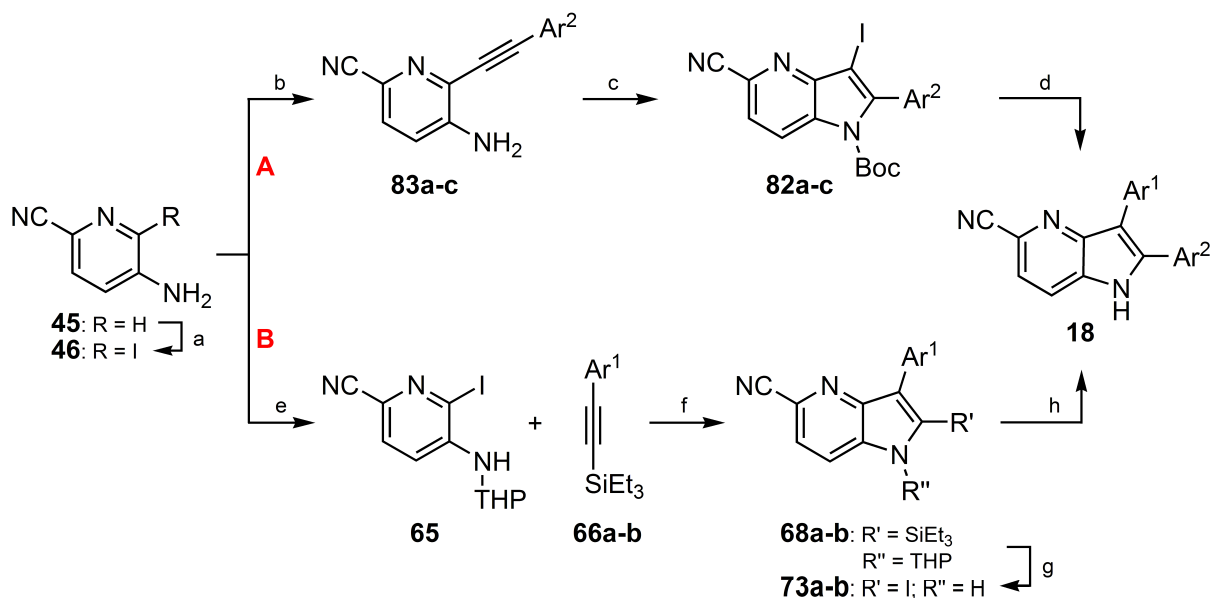


Abbildung 5.1: Bekannte 4-Azaindole als p38- und c-Met-Inhibitoren.^[119,168] Die Röntgen-Kristallstrukturen sind jeweils rechts abgebildet. Die wichtigsten Interaktionen mit dem Protein sind als Pfeile bzw. als rote Punkte dargestellt. Oben: Das 4-Azaindol kann eine Wasserstoffbrücken-Bindung mit dem terminalen Stickstoff des Lys53 ausbilden, während der Pyridinyl-Rest mit der „Hinge“-Region interagiert.^[119] Unten: Das Pyrrolo[3,2-b]pyridin geht über den Pyridin-Stickstoff des Grundkörpers eine Wechselwirkung mit der „Hinge“-Region ein.^[168]

Angeichts dieser Informationen stellte sich die Frage, ob sich auf Basis der 4-Azaindole **18d** und **18f** eine potente c-Met-Inhibitor-Grundstruktur realisieren ließe und ob das Substitutionsmuster und die Art der Substituenten an den Aryl-Einheiten die Selektivität zwischen den beiden Kinasen beeinflussen würde. Inwieweit die Cyano-Substitution einen Einfluss auf die Inhibition der p38-Kinase haben könnte, sollte eine Testung an dieser aufzeigen.

Ein weiterer Aspekt bestand darin, die Selektivität der Verbindungen bzw. einiger Vertreter der Serie gegenüber anderen Kinasen in einem breit angelegten Screening zu überprüfen. Zur Synthese solcher Derivate sollten die in vorangegangenen Kapiteln beschriebenen, und für diesen Zweck teilweise mitentwickelten variablen Synthesemethoden **A** und **B** herangezogen werden. Diese sind in Schema 5.25 zusammenfassend gegenübergestellt.



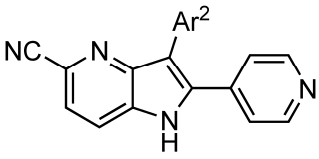
Schema 5.25: Zusammenfassung der Synthesen von 4-Azaindolen **18**. (a) I₂, Ag₂SO₄, EtOH, RT, 79%; (b) Alkin, Cs₂CO₃, Pd(dppf)Cl₂, CuI, THF, 50°C, 43-66%; (c) KO^tBu, NMP, 90 °C, dann NIS, DCM, 0°C auf RT, dann (BOC)₂O, DMAP, DCM, 0°C auf RT, 59-83%; (d) Ar¹B(OR)₂, K₂CO₃, Pd(dppf)Cl₂, DME/H₂O 2:1, 85°C dann TFA oder ethan. HCl, 60°C, 25-86%; (e) DHP, MgBr₂, THF, 65°C, quant.; (f) **66a-b**, Na₂CO₃, LiCl, Pd(dppf)Cl₂, DMF, 110°C (g) IPy₂BF₄, TfOH, DCE, 83°C, 48-66% über zwei Stufen (h) Ar²B(OR)₂, K₂CO₃, Pd(dppf)Cl₂, DME/H₂O 2:1, 85°C, 6-77%.

5.1.3.2 Synthesen und Evaluation der biochemischen Daten


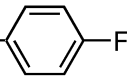
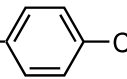
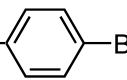
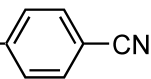

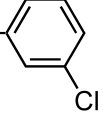
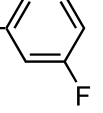
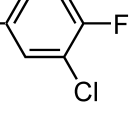
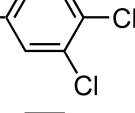
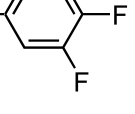
In einer ersten Serie von Verbindungen wurden direkte Analoge des 2-Pyridinyl-4-Azaindols **18d** synthetisiert, um o. g. Befunde zu bestätigen, die Aktivität gegenüber c-Met zu verbessern und möglicherweise bereits eine Abgrenzung der Selektivität zwischen c-Met und p38α zu erhalten (Tabelle 5.12). Zu deren Synthesen nach Schema 5.25 wurden käufliche Boronsäuren bzw. deren Pinakolester eingesetzt.

Das Phenyl-Derivat **18g** (Eintrag 1, Tabelle 5.12) zeigt, dass generell ein lipophiler Rest in 3-Position des 4-Azaindols für die inhibitorische Aktivität gegenüber c-Met notwendig ist. Die eingangs erwähnte *p*-Fluorphenyl-Verbindung **18d** kann diese Aktivität ebenso zeigen (Eintrag 2), jedoch nimmt diese mit der Größe der Halogen-Substitution ab (**18h-i**, Eintrag 3-4).

Tabelle 5.12: Enzymatische c-Met und p38 α -Inhibition von 3-Aryl-2-(pyridin-4-yl)-5-cyano-4-azaindolen **18**.



18d-r

#	Ar ²		Syntheseroute, Ausbeute [%] ^[a] ^[b]	c-Met IC ₅₀ [μM] ^[c,d]	p38 α IC ₅₀ [μM] ^[c]
1		18g	A, 33	2.09	0.072
2		18d	A, 86	1.95	0.037
3		18h	A, 60	10	0.044
4		18i	A, 69	>10 ^[f]	n. b.
5		18j	A, 34	inakt.	n. b.
6		18b	39 ^[e]	inakt.	n. b.
7		18k	A, 57	0.040	0.026
8		18l	A, 35	0.280	n. b.
9		18m	A, 26	0.181	0.027
10		18n	A, 55	inakt.	0.018
11		18o	A, 27	1.59	0.180

12		18p	A, 63	0.347	0.300
13		18f	A, 61	2.55	0.350
14		18q	A, 34	>10 ^[f]	0.042
15		18e	A, 51	inakt.	n. b.
16		18r	A, 57	inakt.	n. b.

[a] Siehe Schema 5.25 auf Seite 66. [b] Bezogen auf die letzte Synthesestufe (Suzuki-Kupplung). [c] Enzymatische Inhibition. Die Assay-Bedingungen basieren auf Referenz [165]. [d] Durchschnittswerte von 2-4 Messungen. [e] Siehe Schema 5.15. [f] Verbleibende Aktivität des Enzyms >50% bei einer Inhibitor-Konzentration von 10 μ M.

Gegenüber p38 ist eine *para*-Substitution am Aromaten bevorzugt, da sich die IC₅₀ ca. um den Faktor zwei unterscheiden (Eintrag 1 und 2). Das p38-Protein toleriert jedoch gleichermaßen auch den größeren Chlor-Substituent (Eintrag 3).

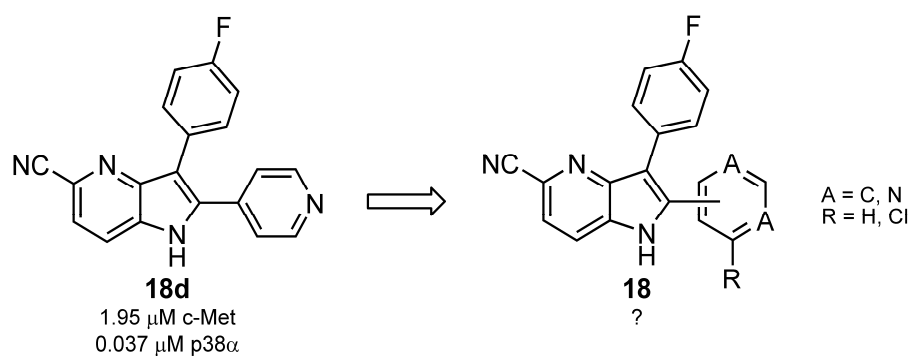
Die Pseudohalogen-Substitution (**18j**) und der Pyridin-Stickstoff (**18b**) können die gegenüber c-Met möglicherweise entscheidenden Akzeptor-Wechselwirkungen der Halogene mit dem Protein nicht bewirken (Eintrag 5 und 6). Der 50-fache Anstieg der Hemmwirkung des *m*-Chlor-Derivats **18k** gegenüber c-Met im Vergleich zum Phenyl-Derivat zeigt, dass Halogen-Substituenten in dieser Position vorteilhaft sind. Für diesen Fall ist der Fluor-Substituent gegenüber c-Met jedoch um den Faktor 7 schwächer (Eintrag 7 und 8). Verbindung **18k** ist ein potenter Dual-Inhibitor von c-Met und p38.

Kombiniert man *meta*- und *para*-Substitution ist die Aktivität nur für die p38-Inhibition gleich hoch. Das *m*-Cl-*p*-F-Derivat **18m** ist im Vergleich zum *m*-Cl-**18k** gegenüber c-Met ca. um den Faktor 4,5 schwächer, das *m,p*-di-Cl-Derivat **18n** und das *m,p*-di-F-Derivat **18o** sind deutlich inaktiver (Eintrag 10 und 11). Jedoch ist das *m,p*-di-Chlor-Derivat **18n** gegenüber p38 mit einer IC₅₀ von 18 nM der potenteste Inhibitor dieser Serie.

Zwar fällt die Aktivität des *m,p*-di-Fluor-Derivats **18o** gegenüber p38 im Vergleich zu **18n** um den Faktor 10 (Eintrag 11), interessanterweise ist dessen ungeachtet das *o,p*-di-Fluor-substituierte **18q** mit 42 nM wieder vergleichbar potent, gegenüber c-Met jedoch inaktiv. Die

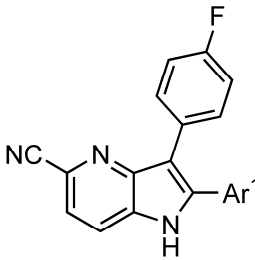
mit polaren Substituenten versehenen Verbindungen **18e** und **18r** sind inaktiv (Eintrag 15 und 16).

Als Ausgangspunkt für eine Abänderung des Aryl-Substituenten in der 2-Position wurden zum Vergleich mit Verbindung **18d** weitere Derivate synthetisiert (Schema 5.26, Tabelle 5.13). Die hierfür verwendeten Boronsäuren und -Pinakolester waren kommerziell verfügbar. Zu diesem Zeitpunkt waren die Inhibitions-Werte der aktiveren Verbindungen **18k** und **18m** noch nicht bekannt gewesen.


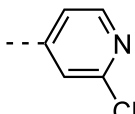
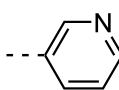
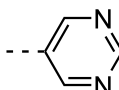


Schema 5.26: Geplante 2-Aryl-Variation des 4-Azaindols **18d**.

Tabelle 5.13: Enzymatische c-Met und p38 α -Inhibition von 2-Aryl-3-(p-Fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindolen **18**.



18c, s-u

#	Ar¹	Syntheseroute, Ausbeute [%] ^[a] ^[b]	c-Met IC ₅₀ [μM] ^[c,d]	p38 α IC ₅₀ [μM] ^[c]
1		18s A, 75	inakt.	n. b.
2		18t B, 53	>10 ^[e]	n. b.
3		18c B, 70	>10 ^[e]	n. b.
4		18u B, 10	0.330	79% ^[f]

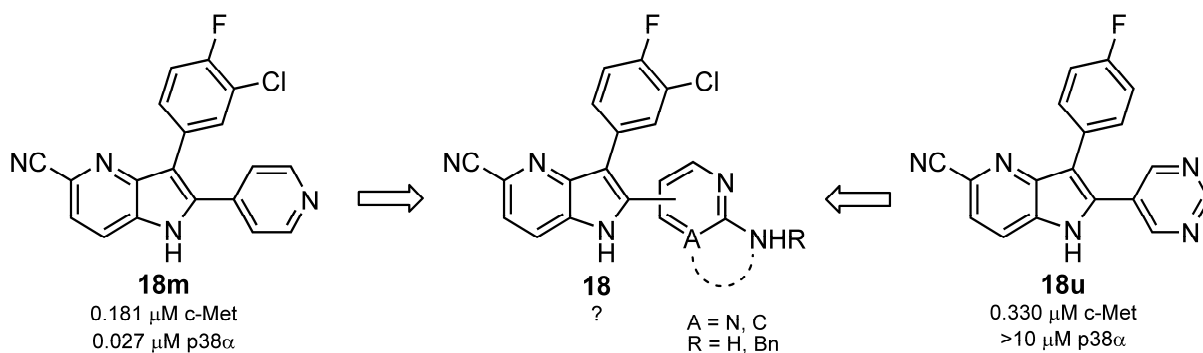
[a] Siehe Schema 5.25 auf Seite 66. [b] Bezogen auf die letzte Synthesestufe (Suzuki-Kupplung). [c] Enzymatische Inhibition. Die Assay-Bedingungen basieren auf Referenz [165]. [d] Durchschnittswerte von 2-4 Messungen. [e] Verbleibende Aktivität des Enzyms >50% bei einer Inhibitor-Konzentration von 10 μM. [f] Verbleibende Aktivität des Enzyms bei einer Inhibitor-Konzentration von 10 μM.

Wenn man das inaktive Phenyl-Derivat **18s** (Eintrag 1, Tabelle 5.13) mit dem o. g. Pyridin-Derivat **18d** (Tabelle 5.12 und Schema 5.26) vergleicht, ist es offensichtlich, dass der Pyridin-Akzeptor-Stickstoff für die mikromolare Hemmwirkung von c-Met verantwortlich ist. Der *ortho*-Chlor-Substituent in **18t** kann diesen Stickstoff effektiv abschirmen bzw. elektronisch beeinflussen, so dass dieses Derivat nur eine äußerst schwache Inhibition zeigt (Eintrag 2). Das Pyridin-3-yl-Isomer **18c** kann die Aktivität ebenfalls nicht aufrecht erhalten (Eintrag 3),* wohingegen die Einführung eines zweiten Stickstoffs diesen Effekt überraschenderweise kompensiert, und **18u** eine IC₅₀ von 330 nM zeigt (Eintrag 4). Das Pyrimidinyl-Derivat **18u** ist somit ca. sechs-fach aktiver auf c-Met als die Referenz-Verbindung **18d**.

Auf Basis der Verbindung **18m** und **18u** sollten weitere Derivate mit Aryl-Substituenten in der 2-Position synthetisiert und getestet werden, um eine verbesserte Aktivität zu erzielen

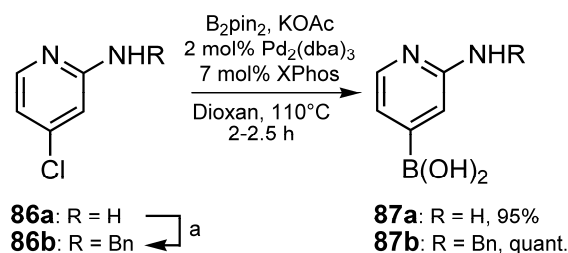
*Der Versuch, das entsprechende Pyridin-2-yl-Derivat zu synthetisieren führte zu einer komplexen Mischung.

(Schema 5.27).^{**} Die Derivate stützen sich auf vergleichbare Derivatisierungen von p38 α -Kinase Inhibitoren, bei denen die Akzeptor-Funktionalität des Pyridin-Stickstoffs noch um eine *o*-Amino-Gruppe als Donor ergänzt wird (vgl Kapitel 2.4).^[119]



Schema 5.27: Weitere, geplante 2-Aryl-Variation des 4-Azaindols **18m**.

Da nicht für alle angestrebten Substitutionen kommerzielle Boronsäuren oder -ester verfügbar waren, wurden diese aus den entsprechenden Arylchloriden **86** über Borylierung mit Bispinacolatodiboron (B_2pin_2) synthetisiert (Schema 5.28).^[174]



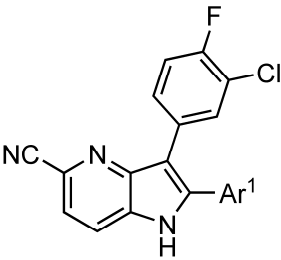
Schema 5.28: Synthese der Boronsäuren **87a** und **87b**. (a) 1) PhCHO, pH 4, THF, Rückfluss, 18 h; 2) NaCNBH₃, Rückfluss, 3 h, 28%.

Unter Palladium-Katalyse und mit Einsatz des *o*-Biphenylphosphin-Liganden XPhos[®] kam es trotz wasserfreier Bedingungen unerwartet zur vollständigen Spaltung der ursprünglich gewünschten Pinakol-Ester. Die erhaltenen Boronsäuren konnten jedoch gleichermaßen für die nachfolgende Umsetzung eingesetzt werden. Die Benzylierung im Falle des Derivats **87b** erfolgte durch reduktive Aminierung auf der Arylchlorid-Stufe mit Benzaldehyd in 28% Ausbeute.

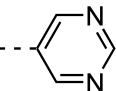
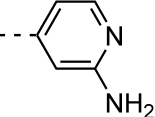
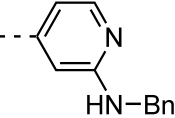
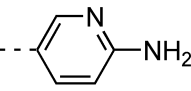
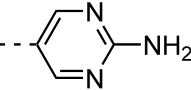
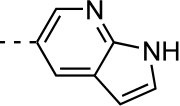
Die Derivate von **18m** (vgl. Schema 5.27) sind in Tabelle 5.14 dargestellt.

^{**}Zu diesem Zeitpunkt war die Hemmwirkung des *m*-Chlor-Derivats **18k** noch nicht bekannt.

Tabelle 5.14: Enzymatische c-Met und p38 α -Inhibition von 2-Aryl-3-(*m*-Chlor-*p*-Fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindolen **18**.



18v-z, aa

#	Ar ¹	Syntheseroute ^[a] Ausbeute [%] ^[b]	c-Met IC ₅₀ [μM] ^[c,d]	p38 α IC ₅₀ [μM] ^[c]
1		18v B, 6	>10 ^[e]	>10 ^[e]
2		18w B, 8	0.137	0.072
3		18x B, 24	5.75	0.120
4		18y B, 77	>10 ^[e]	n. b.
5		18z B, 50	>10 ^[e]	n. b.
6		18aa B, 46	>10 ^[e]	n. b.

[a] Siehe Schema 5.25 auf Seite 66. [b] Bezogen auf die letzte Synthesestufe (Suzuki-Kupplung). [c] Enzymatische Inhibition. Die Assay-Bedingungen basieren auf Referenz [165]. [d] Durchschnittswerte von 2-4 Messungen. [e] Verbleibende Aktivität des Enzyms >50% bei einer Inhibitor-Konzentration von 10 μM.

Auffallend ist, dass die Verbindung **18v** (Eintrag 1, Tabelle 5.14), welche anstelle des *p*-Fluor-Phenyls in der 3-Position einen *m*-Chlor-, *p*-Fluor-Phenyl-Substituent trägt, drastisch an Hemmwirkung gegenüber dem 3-*p*-Fluorphenyl-Derivat **18u** (Tabelle 5.13, Seite 70) verliert. Auf diese ungewöhnlichen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen wird in Kapitel 5.1.3.3 im Zusammenhang mit der Diskussion der möglichen Bindemodi eingegangen.

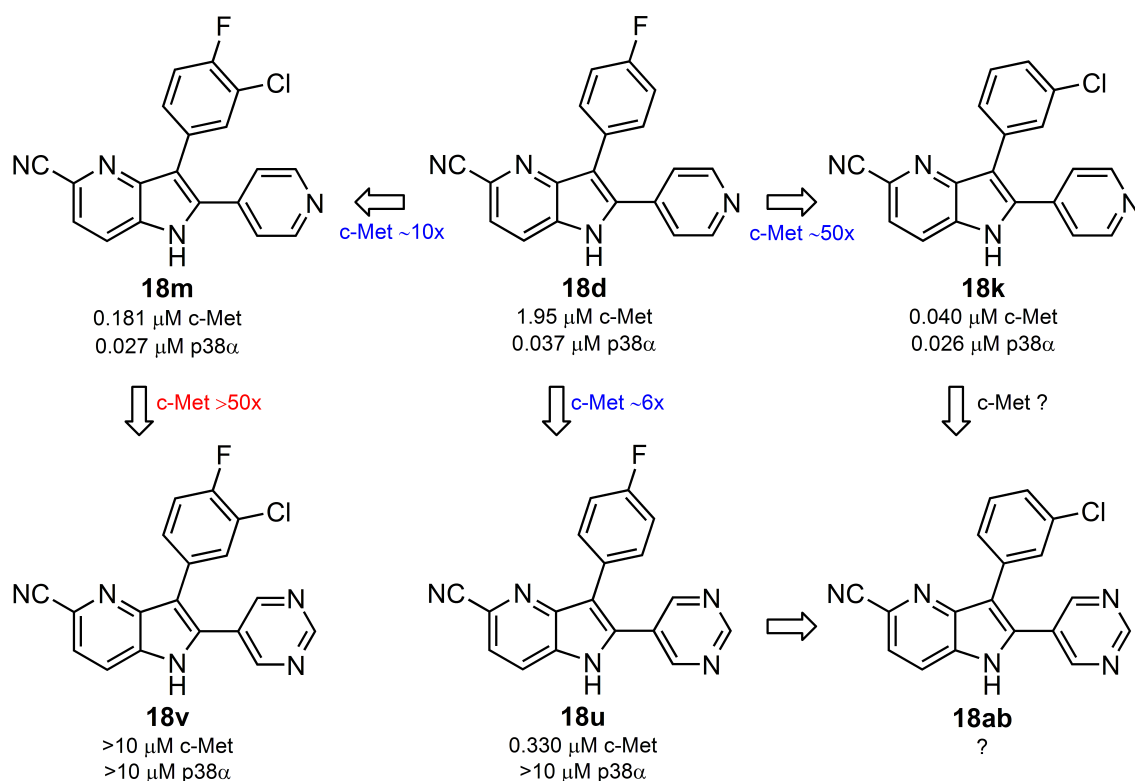
Die Einführung eines 2-Aminopyridin-4-yl-Rests in der 2-Position des Azaindols hat keinen Einfluss auf die Aktivität gegenüber c-Met, bei p38 führt dies zu einem Verlust der Aktivität von 27 nM auf 72 nM (**18w**, Eintrag 2, Tabelle 5.14). Eine lipophile Benzyl-Substitution führt zu einem 30-fachen Aktivitätsverlust gegenüber c-Met, auch die Inhibition von p38 α ist hier-

durch leicht verringert (120 nM, Eintrag 3). Das Isomer von **18w**, also **18y** sowie auch das Pyrimidin- und das 7-Azaindol-substituierte Derivat **18z** und **18aa** zeigen nur noch eine schwache Inhibition von c-Met (Eintrag 4-6).

Zusammenfassend lassen sich aus dieser Serie von Struktur-Aktivitätsbeziehungen folgende Schlussfolgerungen ableiten (siehe auch Schema 5.29):

- Die Cyano-Substitution in 5-Position bewirkt im Vergleich zu literaturbekannten Strukturen keine Verbesserung der Hemmwirkung der Verbindungen gegenüber p38 α .^[119]
- Der *para*-Halogen-Substituent wird nur von p38 toleriert. Dies führt im Falle der Chlor-substituierten Derivate **18h** und **18n** zu selektiven Inhibitoren mit IC₅₀ von 44 bzw. 18 nM.
- Für c-Met ist die *meta*-Chlor-Substitution bevorzugt: Dies belegen die Derivate **18m** und **18p** sowie das *m*-Chlor-Derivat **18k**, welches ein potenter Dual-Inhibitor von c-Met und p38 ist.
- Veränderte Aryl-Substituenten in der 2-Position mit Akzeptor-Funktionalität können keine Aktivitätsverbesserung erbringen. Eine Ausnahme macht das Pyrimidinyl-Derivat **18u**, welches mit 330 nM die potenteste, für c-Met selektive, Verbindung dieser Serie ist. Diese Aussage lässt sich jedoch nicht auf das *p*-F,-*m*-Cl-Derivat **18v** übertragen.

Es stellte sich nun die Frage, welchen Einfluss ein Pyrimidinyl-Substituent in 2-Position (wie in Verbindung **18u**) in Kombination mit einem *meta*-Chlor-Phenyl-Rest in der 3-Position (wie in Verbindung **18k**) haben würde (Schema 5.29).



Schema 5.29: Zusammenfassende SAR-Übersicht der *para*-Fluor und *meta*-Chlor-substituierten 4-Azaindole **18** und geplante Kombination der Derivate **18k** und **18u** zu **18ab**. Die blau dargestellten Faktoren bedeuten eine Verbesserung, die rot dargestellten Faktoren eine Verschlechterung der Aktivität um den angegebenen Faktor.

Dazu wurde Verbindung **18ab** synthetisiert und dessen c-Met-Inhibition getestet (Abbildung 5.2).

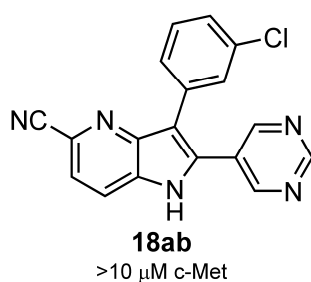


Abbildung 5.2: Verbindung **18ab**, synthetisiert über Route A in Schema 5.25.

Leider konnte auch in diesem Derivat **18ab** mit den nun kombinierten Substituenten die hohe Aktivität des Pyrimidinyl-Derivats **18u** nicht fortgesetzt werden. Eine Erklärung der schlechten Aktivität sollte daraufhin durch die Analyse möglicher, unterschiedlicher Bindungsmodi der entscheidenden Derivate mittels computerchemischer Methoden gefunden werden.

5.1.3.3 Diskussion möglicher Bindemodi der 4-Azaindole in p38 und c-Met

Um die subtilen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Azaindole **18d**, **18u** und **18ab** hinsichtlich der Inhibition von c-Met bzw. p38 zu analysieren, wurden Bindungshypothesen für die genannten Verbindungen erstellt. Dies geschah auf Basis von Kristallstrukturen vergleichbarer Substanzen^[119] bzw. mithilfe von Docking und Energieminimierung^[175] in publizierten Proteinstrukturen. Die Abbildung 5.3 zeigt Verbindung **18d** in der ATP-Bindestelle der p38-Kinase.

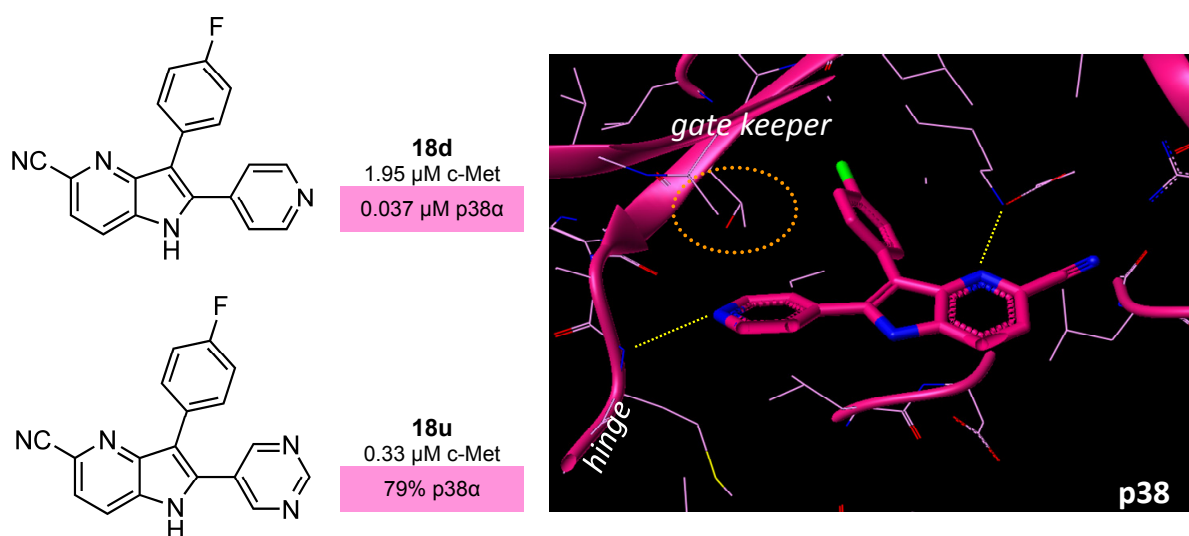


Abbildung 5.3: Docking der Verbindung **18d** in p38 analog Referenz [119]; PDB: 1OZ1. Wichtige Wechselwirkungen sind mit gelben Punkten angedeutet.^[175]

Der Stickstoff in 4-Position des Azaindol-Grundkörpers kann eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem konservierten Lysin des Proteins ausbilden, während der Pyridin-Stickstoff mit der „Hinge“-Region eine Wechselwirkung eingeht (siehe auch Abbildung 1.4, Seite 6). Der *p*-Fluorphenyl-Rest zeigt in die hydrophobe Selektivitätstasche, die u. a. durch die lipophile Aminosäure Threonin, den „Gatekeeper“, gebildet wird. Da kein vergleichbarer Bindungsmodus für das Pyrimidinyl-Derivat **18u** gefunden werden konnte, kann angenommen werden, dass letzteres die entscheidende Interaktion mit der „Hinge“-Region über das Pyrimidin nicht ausbilden kann. Die Cyano-Substitution scheint in keinem Fall eine entscheidende Wechselwirkung einzugehen.

Eine Berechnung der Verbindungen **18d** und **18u** im c-Met Protein zeigt für diese zwei Verbindungen zwar erneut eine Interaktion der Pyridin- bzw. Pyrimidin-Stickstoffe mit der „Hinge“-Region, jedoch liegen die Verbindungen mit ihrem lipophilen Substituenten in der 3-

Position deutlich weniger in Richtung der Selektivitätstasche, welche bei c-Met von einem Leucin flankiert wird (Abbildung 5.4).

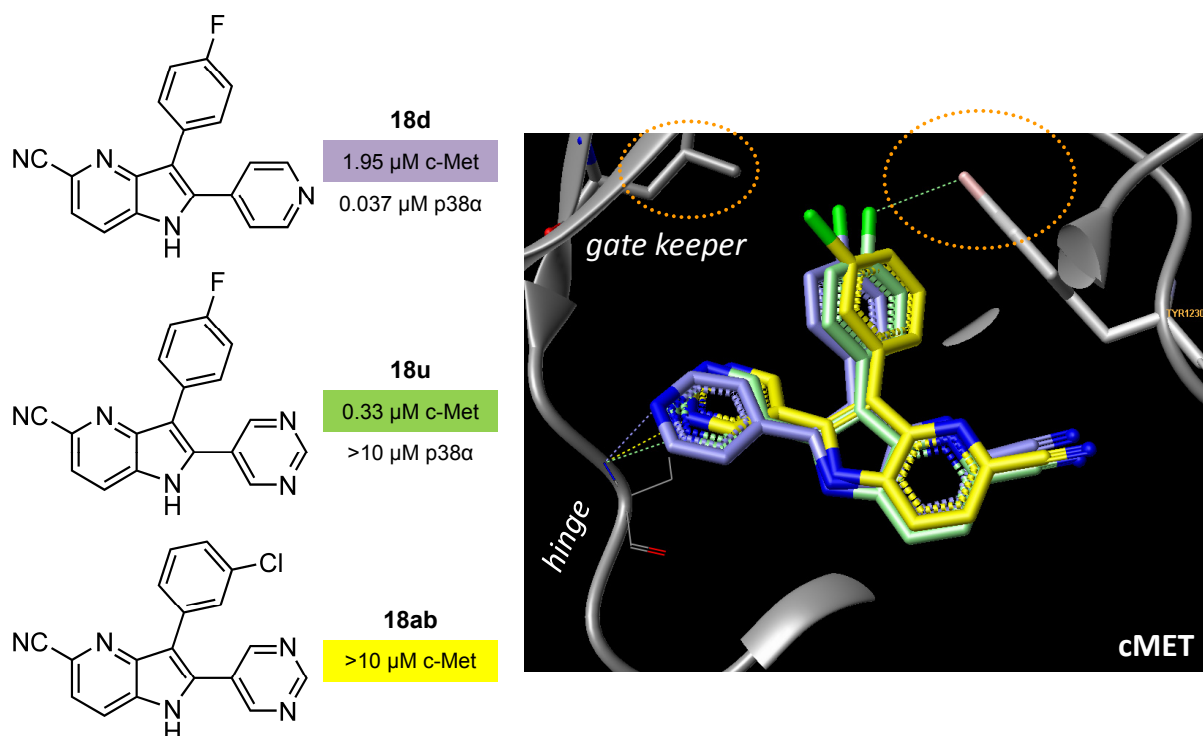


Abbildung 5.4: Docking der Verbindungen **18d**, **18u** und **18ab** in c-Met. Die angegebenen Werte sind die IC_{50} PDB: 2RFS.^[175]

Für die Verbindung **18u** lässt sich durch diesen Bindungsmodus jedoch auch zusätzlich eine Tyrosin-Seitenkette als möglicher Wechselwirkungspunkt identifizieren. Der *p*-Fluor-Halogen-Substituent dient hier als Wasserstoffbrücken-Akzeptor einer Hydroxy-Gruppe aus dem Tyrosin-1230. Dies erklärt den deutlichen Aktivitätsanstieg der Verbindung **18u**. Das *meta*-Chlor-substituierte **18ab** kann diese Wechselwirkung jedoch nicht eingehen und ist daher inaktiv gegenüber c-Met. Dem Stickstoff in der 4-Position sowie der Nitril-Funktionalität kommt in diesem Bindungsmodus keine Bedeutung zu.

Mit Hilfe dieser Überlegungen und Berechnungen zum Bindungsmodus der 4-Azaindole in c-Met lässt sich jedoch nicht endgültig klären, warum das ebenfalls Pyrimidin-substituierte *p*-F,-*m*-Cl-Derivat **18v** keine Aktivität zeigt. Das Modell bestätigt aber für beide Kinasen, dass die 4-Azaindol-Verbindungen ihre Aktivität hauptsächlich über den 1,2-Diaryl-substituierten Pyrrol-Teil ausüben, also über ein Strukturelement, das als „privilegiertes Motiv“ bekannt ist (siehe Kapitel 2.4).

5.1.3.4 Selektivität der Verbindungen **18k** und **18u**

Um die Selektivität der aktivsten Verbindung auf ihre Hemmwirkung gegenüber anderen Kinasen zu prüfen, wurden ausgewählte Substanzen einer breiten Testung unterzogen (sog. „Kinase Profiling“). Hierfür wurde die Inhibitionsaktivität des Azaindols **18k** gegenüber 108 RTK bzw. Ser/Thr-Kinasen und für **18u** gegenüber 80 Kinasen (hauptsächlich STK) bei einer Inhibitorkonzentration von 1 μM bestimmt (Abbildung 5.5). Dies geschah durch die Firma Millipore, USA und dem Konsortium DSTT („Division of Signal Transduction Therapy“), UK.

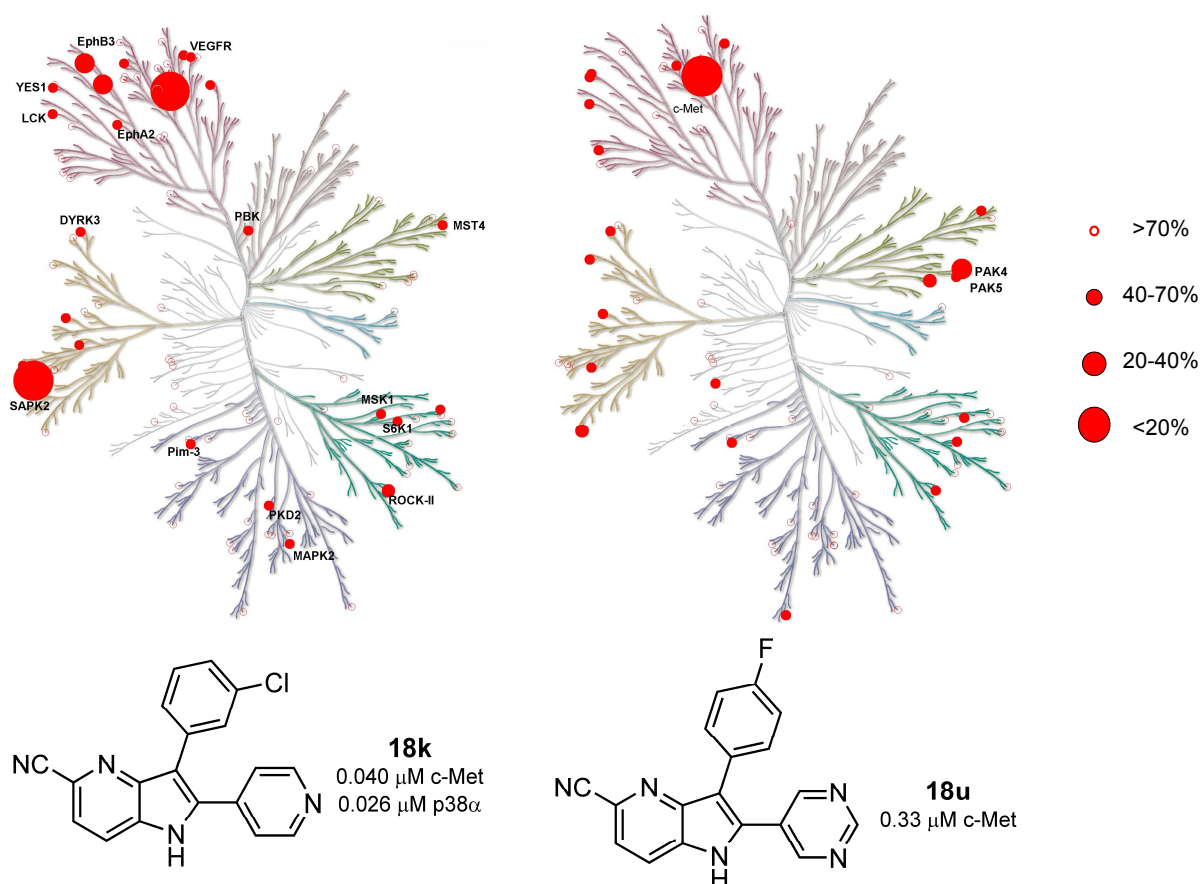


Abbildung 5.5: Selektivitätsprofil für die Verbindungen **18k** und **18u**. Die verbleibenden Kinase-Aktivitäten bei einer Inhibitorkonzentration von 1 μM sind als rote Kreise im Dendrogramm des Kinoms dargestellt. SAPK2 steht hier für p38 α . Visualisiert mit Merck-eigenem Kinom-Map-Programm.

Verbindung **18k** zeigt neben der Inhibition der p38- und c-Met-Kinase nur eine mittlere Inhibition von Ephrin-B3 und -B4-RTK, mit einer verbleibenden Kinaseaktivität von 20-40%. Die Verbindung **18k** kann daher als dual-selektiver Inhibitor der p38 und c-Met-Kinase bezeichnet werden. Das Pyrimidin-Derivat **18u** zeigt bei der Testkonzentration von 1 μM über

die Inhibition der c-Met-Kinase hinaus nur eine mittlere Inhibition der STK PAK4 und kann daher als selektiv für c-Met bezeichnet werden.

5.1.3.5 Löslichkeit und zelluläre Aktivitäten ausgewählter Verbindungen

Die Wasser-Löslichkeit von chemischen Wirkstoffen ist eine der wichtigen physikochemischen Eigenschaften. Sie beeinflusst maßgeblich dessen Aufnahme in die Zelle, bzw. seine Verteilung im Körper und ist damit für eine ausreichende Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs von großer Bedeutung. Um die Löslichkeit einiger bereits vorgestellter Verbindungen für eine potentielle weitere Entwicklung zu beurteilen wurden ausgewählte 4-Azaindolderivate daraufhin untersucht und ihre logP-Werte berechnet. Es zeigte sich jedoch, dass die meisten der untersuchten Derivate vom Typ **18** eine schlechte Wasserlöslichkeit von teilweise unter 1 µg/mL aufweisen (Tabelle 5.15).

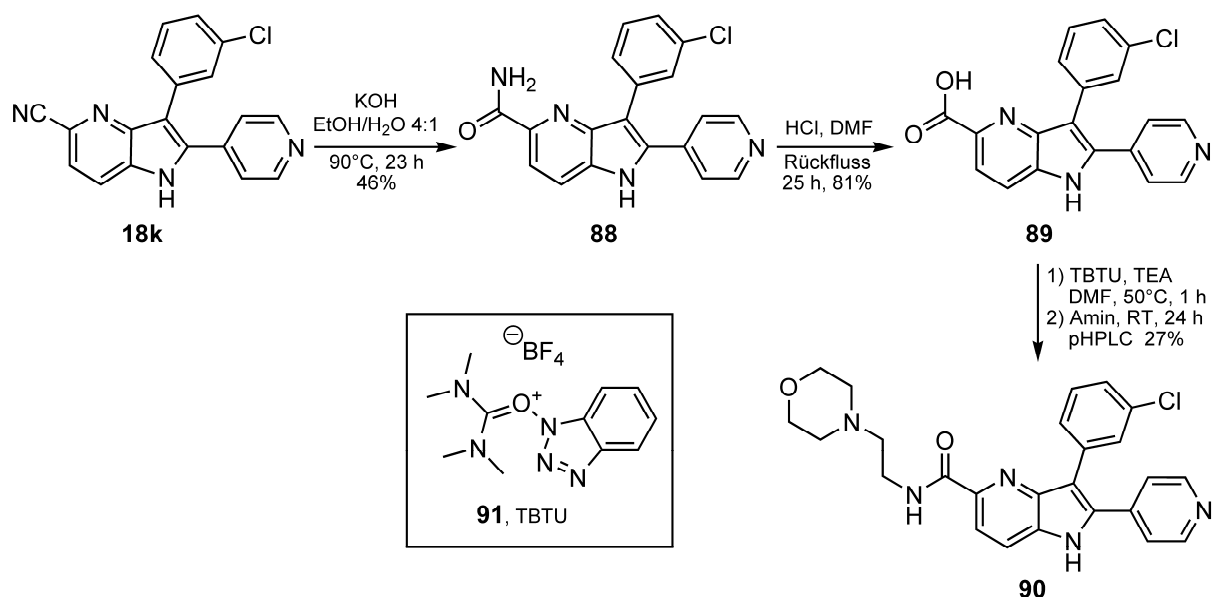
Tabelle 5.15: Löslichkeit ausgewählter 4-Azaindolderivate **18**.

#	Verbindung	Löslichkeit bei pH 7.4 [µg/mL]	clogP ^[a]
1	18d, 18f-g, 18l-p, 18w-x	≤1	2.91-5.44
2	18k	<1	3.55
3	18u	10	2.25

[a] Mit Merck-internem Programm berechnet.

Das Derivat **18u** zeigt immerhin eine Löslichkeit von 10 µg/mL, was auf einen löslichkeitsvermittelnden Einfluss des zweiten Ringstickstoffs zurückzuführen ist (Eintrag 3). Die Aminopyridin-Derivate **18w** und **18x** sind hingegen schlecht löslich (Eintrag 1).

Um diesem Problem zu begegnen und in diesem Zusammenhang auch exemplarisch die weitere Derivatisierbarkeit der Cyano-Funktion zu demonstrieren, wurde für den Fall des Derivats **18k** die Cyano-Funktion verseift und anschließend zu einem sekundären Amid umgesetzt (Schema 5.30). Die weitere Derivatisierung der Säure erfolgte in Anlehnung an eine literaturbekannte Verbesserung der Löslichkeit von p38-Inhibitoren.^[119]



Schema 5.30: Synthese des Amids **90** als Beispiel für eine weiterführende Derivatisierung. TBTU: *N,N,N',N'*-Tetramethyl-*O*-(Benzotriazol-1-yl)uronium Tetrafluoroborat.

Die Verseifung erfolgte unter basischen Bedingungen mit KOH in einem Ethanol-Wasser-Gemisch. Hier gelang jedoch nur die Hydrolyse zum primären Amid **88** in einer Ausbeute von 46%. Die weitere Hydrolyse zur Säure **89** konnte nur unter drastischen, sauren Bedingungen mit HCl durchgeführt werden (81% Ausbeute). Anschließend wurde die Säure mit Knorr's Reagenz (TBTU, **91**) aktiviert, bzw. quantitativ der Hydroxybenzotriazol-Aktivester gebildet und anschließend exemplarisch mit *N*-(2-Aminoethyl)-morpholin zum Amid **90** gekuppelt. Aufgrund der hohen Polarität der Verbindung wurde die Reaktionsmischung direkt über präparative HPLC aufgetrennt. Hierdurch konnte das Amid **90** mit in 27%iger Ausbeute isoliert werden. Zum Vergleich wurden von den in der 5-Position derivatisierten 4-Azaindolen ebenfalls Löslichkeitswerte ermittelt (Tabelle 5.16).

Tabelle 5.16: Löslichkeit der Verbindungen **18k** und **88-90**.

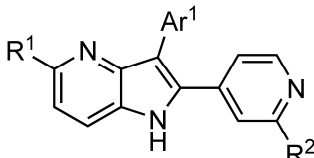
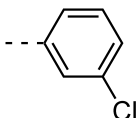
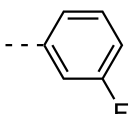
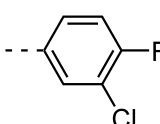
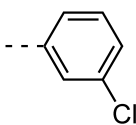
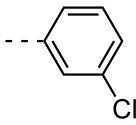
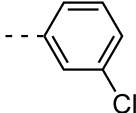
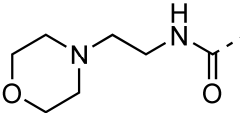
#	Verbindung	Löslichkeit bei pH 7.4 [$\mu\text{g/mL}$]	clogP ^[a]
1	18k	≤ 1	3.55
2	88	1	3.40
3	89	330	3.89
4	90	11	3.17

[a] Mit Merck-interne Programm berechnet.

Das primäre Amid **88** zeigt keine veränderte Löslichkeit (Eintrag 2), wohingegen die Säure **89** mit 330 µg/mL erwartungsgemäß gut löslich ist. Das Morpholinyl-Amid **90** (Eintrag 4) ist gleichwohl noch ca. 10-fach besser löslich als die Referenz-Verbindung **18k** (Eintrag 1).

Die Zunahme der Löslichkeit spiegelt sich auch in den in Tabelle 5.16 aufgeführten, um bis zu 0.4 logarithmische Einheiten abnehmenden clogP-Werten wider. Eine Ausnahme stellt der unerwartet höhere Wert der Säure **89** von 3.89 (Eintrag 3) dar.

Tabelle 5.17: Zelluläre und enzymatische IC₅₀ von 4-Azaindolderivaten.

<div></div> 18, 91-93						
#		Ar ¹	R ¹	R ²	c-Met IC ₅₀ [μM] ^[a]	c-Met IC ₅₀ [μM] ^[b]
1	18k		CN	H	0.040 ^[c]	23
2	18l		CN	H	0.280 ^[c]	16
3	18w		CN	NH ₂	0.137 ^[c]	24
4	88		CONH ₂	H	0.850	18
5	89		COOH	H	0.570	>10 ^[d]
6	90			H	>10	>10 ^[e]

[a] Enzymatische IC₅₀. [b] Zelluläre IC₅₀. [c] Siehe auch Tabelle 5.12 und Tabelle 5.14. [d] Es konnten 75% verbleibende Zellen bei einer Inhibitor-Konzentration von 30 µM beobachtet werden. [e] Es konnten 68% verbleibende Zellen bei einer Inhibitor-Konzentration von 30 µM beobachtet werden.

Die zelluläre Wirksamkeit von Kinase-Hemmstoffen ist allgemein abhängig von Faktoren wie Wasserlöslichkeit oder Lipophilie bzw. Membrangängigkeit (ausgedrückt durch den logP-Wert). Um den Einfluss der Derivatisierung in 5-Position des Azaindols **18k** auf diese Faktoren zu messen wurden die Verbindungen **18k**, **18l** und **18w** sowie die in ihrer Löslichkeit ver-

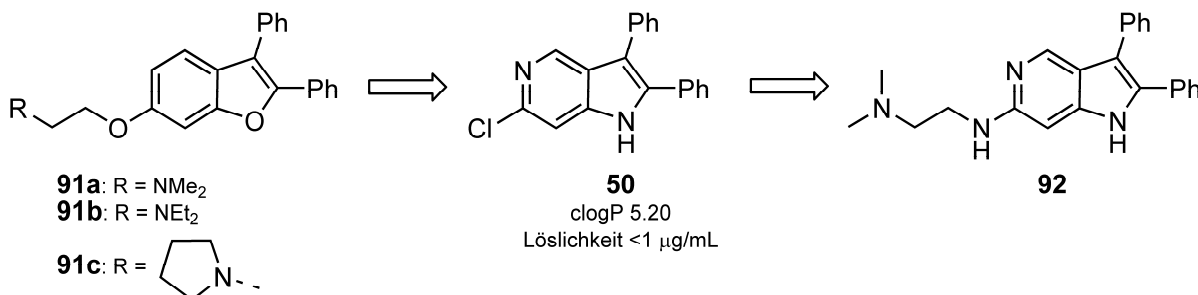
besserten Derivate **88-90** exemplarisch auf A549-Zellen getestet. Dafür wurden IC_{50} -Werte mittels eines Überlebens-Test (engl.: „cell viability assay“) bestimmt (Tabelle 5.17). A549 ist eine humane Lungen-Adenocarcinom-Zelllinie (NSCLC), die c-Met überexprimiert.^[176]

In Tabelle 5.17 sind die enzymatischen und zellulären IC_{50} aufgeführt. Auch das primäre Amid **88** und das 5-Carboxy-Derivat **89** weisen submikromolare enzymatische Inhibitionen auf (Eintrag 4-5). Das Morpholinyl-Amid **90** hingegen zeigt keine sichtliche Inhibition des Enzyms (Eintrag 6).

Zellulär sind die Verbindungen **18k-l** und **18w** mit zweistellig mikromolaren IC_{50} kaum aktiv (Eintrag 1-3, Tabelle 5.17). Auch die in 5-Position derivatisierten Substanzen **88-90** sprechen im „Viability-Test“ nur marginal auf hohe Inhibitorkonzentration an (Eintrag 4-6). Die geringe zelluläre Aktivität der Verbindungen kann sowohl auf ihre allgemein mäßige Löslichkeit in Wasser oder auf eine schlechte Membran-Permeabilität zurückzuführen sein und nicht abschließend bewertet werden. Die berechneten logP-Werte im Bereich von 3-4 (Tabelle 5.16) deuten jedoch auf eine unzureichende Membrangängigkeit aufgrund zu hoher Lipophilie hin.^[177]

5.1.4 6-substituierte 2,3-Diphenyl-5-Azaindole

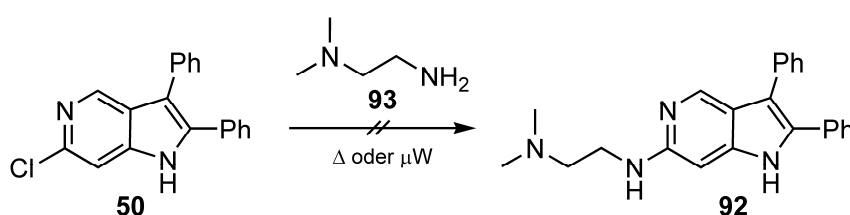
Im Zuge eines hier aus patentrechtlichen Gründen nicht eingehender genannten Kinaseinhibitor-Projekts war das in Kapitel 5.1.1.1 im Zusammenhang mit der Aufklärung der Reaktivität von Iodanilinen synthetisierte 2,3-Diphenyl-5-Azaindol **50** von Interesse: Aufgrund seiner Strukturanalogie zu 6-substituierten 2,3-Diaryl-Benzofuranen **91**, welche als aktive Verbindungen aus einem HT-Screening hervorgegangen waren, sollte die 6-Position im 5-Azaindol **50** entsprechend mit einem Ethyl-verbrückten basischen Zentrum versehen werden. In diesem Zusammenhang sollte auch dessen Wasserlöslichkeit verbessert werden, da diese unter 1 $\mu\text{g/mL}$ liegt. (Schema 5.31).



Schema 5.31: 2,3-Diphenyl-5-Azaindol **50** aus der Larock Synthese (siehe Seite 40) als Templat für die Synthese von Aza-Analogen zum Benzofuran **91**.

Darüber hinaus sollte die Einführung beispielhafter primärer oder sekundärer Amine in der 6-Position des Azaindols **50** auch eine mögliche, direkte weiterführende Derivatisierung der Produkte der Larock-Reaktion aufzeigen.

Zu Beginn sollten durch das primäre Amin *N,N*-Dimethylethylendiamin **93** mittels nukleophiler Substitution in *ortho*-Stellung zum aktivierenden Ringstickstoff in **50**^[178] zwei Ethyl-verbrückte basische Zentren zur Löslichkeitsverbesserung eingeführt werden. Jedoch konnten auch unter sehr drastischen Bedingungen wie Mikrowellenbestrahlung und Temperaturen bis 180°C sowie erhöhtem Druck und der Reaktion ohne Lösungsmittelzugabe kein Umsatz erzielt werden (Schema 5.32).

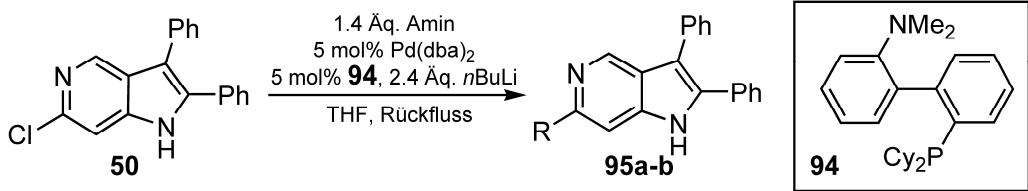
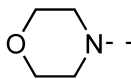
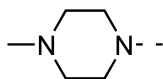


Schema 5.32: Versuchte Substitution zum Amin-substituierten Azaindol **92**.

Alternativ sollte die Amin-Funktionalität daher über eine Pd-katalysierte Substitution eingebracht werden (Tabelle 5.18). In Anlehnung an eine vergleichbare Reaktion von Indolen durch Buchwald *et al.*,^[179] wurde das am Indol-Stickstoff ungeschützte Azaindol **50** mit Morpholin bzw. Methylpiperazin umgesetzt. Als Base kam aufgrund des Indol-NH ein Überschuss an *n*-BuLi zum Einsatz, als Ligand wurde der sterisch anspruchsvolle, elektronenreiche Phosphin-Ligand **94** verwendet. Hierdurch gelang die Synthese der Amin-substituierten Azaindole **95a** und **95b** in 17 bzw. 51%iger Ausbeute.

Die berechneten logP-Werte deuten mit einem Unterschied von ca. 0.2 logarithmischen Einheiten auf eine leichte Verbesserung der Löslichkeit in Wasser hin. Die gemessene Löslichkeit in Wasser bei physiologischem pH von 7.4 für **95a** und **95b** zeigen jedoch nur für das Piperazinyl-Derivat **95b** eine messbare Verbesserung der Löslichkeit ca. um den Faktor zwei. Mit den Beispielen für Amin-Substituenten in der 6-Position der neuartigen 5-Azaindole **95** konnte gezeigt werden, dass über Pd-katalysierte Reaktionen direkt weitere Funktionalitäten in die zuvor durch Larock-Reaktion aufgebauten 2,3-Diaryl-Azaindole eingebracht werden können.

Tabelle 5.18: Synthese von 6-Amino-5-Azaindolen **95a-b**.

						
#	Zeit [h]	R	Produkt	Ausbeute [%]	Löslichkeit [$\mu\text{g/mL}$] ^[a]	clogP ^[b]
1	48		95a	17	<1	4.98
2	36		95b	51	2	4.96

[a] Bei pH 7.4. [b] Mit Merck-internem Programm berechnet. Das Edukt **50** hat einen clogP von 5.20.

5.1.5 Synthese von 7-Azaindolen mit variabler 2-Aryl-Substitution

Die in Kapitel 5.1.1.3 beschriebenen Synthesen zu variablen Aryl-Substituenten in der 2-Position von 4-Azaindolen sollten in diesem Projekt auf ein 7-Azaindol übertragen werden. Zum einen sollte damit die Anwendbarkeit der Methode aufgezeigt werden, zum anderen 2-Aryl-Analoge eines biologisch sehr aktiven 7-Azaindols zugänglich gemacht werden.

Die Ausgangsstruktur, Verbindung **MSC2213007**, war in einem Kooperationsprojekt der Firma Merck mit der Universität Düsseldorf entstanden. Das Selektivitätsprofil dieser Verbindung (Abbildung 5.6) zeigt, dass bei einer 1 μM Testkonzentration des Inhibitors eine Vielzahl von Kinasen im enzymatischen Assay effektiv gehemmt werden. Bei **MSC2213007** handelt sich somit um einen hochpotenten Multikinaseinhibitor^[180] (siehe auch Kapitel 2.4).

Die zweite in Abbildung 5.6 beschriebene Verbindung, **MSC2269602**, ist in 2-Position methyliert. Dies hat einen deutlichen Einfluss auf deren Selektivität: es werden weitaus weniger Kinasen gehemmt. Hier stellte sich die Frage, ob dieser Einfluss auch durch Aryl-Reste, wie in Verbindung **96**, möglich sei. Die Darstellung des 7-Azaindols **MSC2213007** sollte daher über eine Larock-Strategie als alternative Syntheseroute realisiert werden und in diesem Zusammenhang variable Aryl-Substituenten analog zuvor entwickelter Synthesen (siehe Kapitel 5.1.1.3) in der 2-Position eingebracht werden.

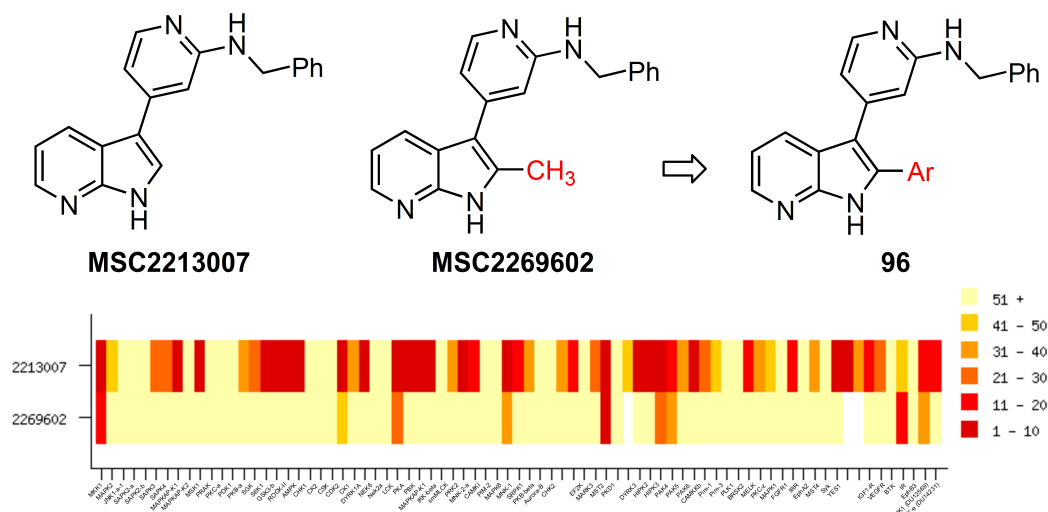
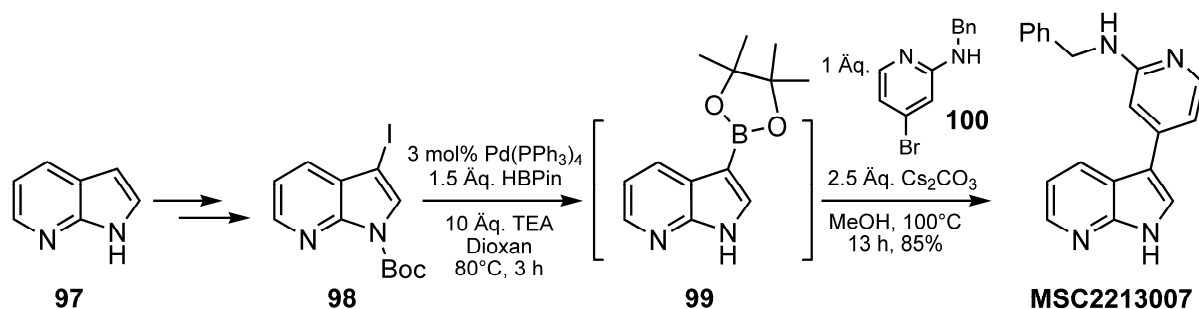


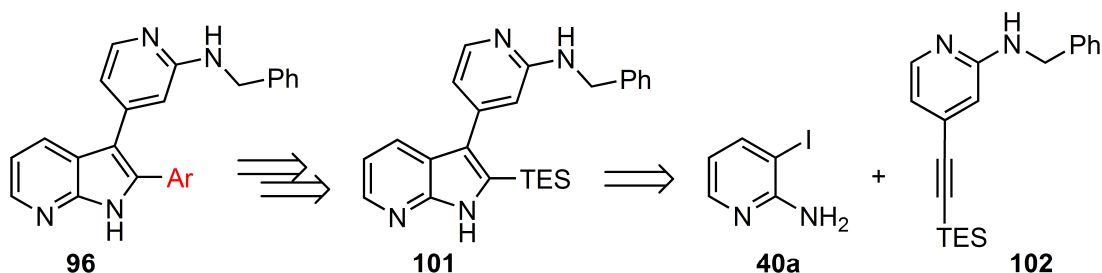
Abbildung 5.6: Selektivitätsprofil für die Verbindungen **MSC2213007** und **MSC2269602** und geplante Derivatisierung zu 2-Aryl-7-Azaindolen **96** (vergrößerte Abbildung im Anhang). Unten: Die verbleibenden Kinase-Aktivitäten bei einer Inhibitorkonzentration von $1\ \mu\text{M}$ sind als „Heatmap“ dargestellt. Dunkelrot entspricht hierbei einer fast vollständigen Hemmung von 90-99%. Bestimmt durch das DSTT gegenüber 80 Kinasen (hauptsächlich STK).

Die Verbindung **MSC2213007** wurde von Merkul *et al.* bisher über eine *in-situ* Umpolungs/Kreuzkupplungsstrategie dargestellt, die in Schema 5.33 für den Vergleich mit einer im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Larock-Strategie abgebildet ist.^[180]



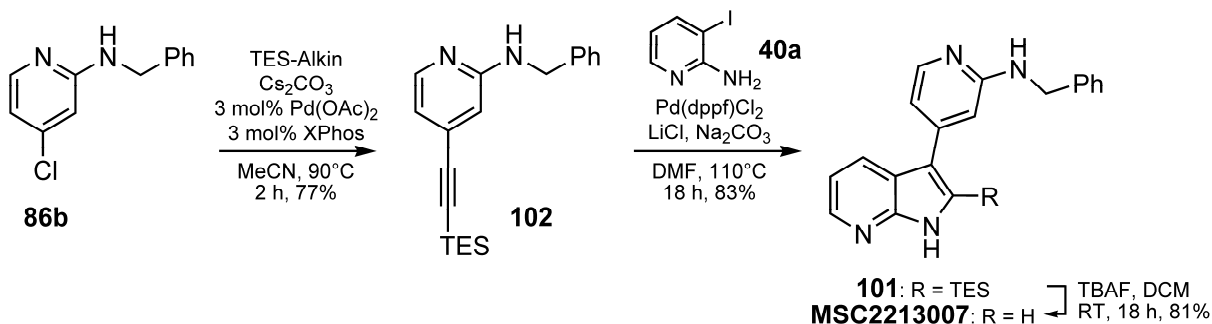
Schema 5.33: Synthese des 7-Azaindols **MSC2213007** durchgeführt von Merkul *et al.*^[180] Das Azaindol **98** wird in zwei literaturbekannten Schritten aus **97** dargestellt und anschließend Palladium-katalysiert zum 3-Pinakolatoboronsäureester **99** via Masuda-Kupplung umpolgt. Anschließend wird in situ mit dem Bromid **100** zu **MSC2213007** gekuppelt.

Demgegenüber sollte die Verbindung **MSC2213007** nun über eine Larock-Strategie zugänglich gemacht werden, um eine variable Einführung von 2-Aryl-Substituenten zu ermöglichen. Dies ist retrosynthetisch in Schema 5.34 dargestellt. Der Schlüsselschritt ist die Larock-Reaktion zwischen dem *o*-Iodaminopyridin **40a** und dem substituierten Alkin **102**. Die Einführung der 2-Aryl-Substitution sollte nach Iodierung in 2-Position über eine Kreuzkupplung erfolgen (vgl. hierzu Schema 5.11, Seite 49).



Schema 5.34: Retrosynthetische Analyse der geplanten 2-Aryl-7-Azaindole **96**.

Die Synthese erfolgte daraufhin ausgehend vom TES-geschützten Alkin **102**, das von dem bereits zugänglich gemachten *p*-Cl-Benzylaminopyridin **86b** (siehe Schema 5.28, Seite 71) über eine Kupfer-freie Sonogashira-artige Alkinylierung nach Buchwald *et al.* in 77%iger Ausbeute synthetisiert wurde (Schema 5.35).^[181]



Schema 5.35: Synthese des 7-Azaindols **MSC2213007** über eine Larock-Strategie.

Die anschließende Larock-Reaktion mit dem Iodaminopyridin **40a** zur Synthese des 7-Azaindols **101** gelang regioselektiv ohne Schutzgruppe am Stickstoff mit einer Ausbeute von 83%. Dieses Resultat fügt sich in die Literaturberichte über 7-Azaindolsynthesen mit Triethylsilyl-geschützten Acetylenen^[182] und elektronisch neutralen Iod-Aminopyridinen ein (siehe Tabelle 4.1, Seite 35).

Die Entschützung zum Endprodukt **MSC2213007** konnte durch Behandlung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Dichlormethan mit 81%iger Ausbeute durchgeführt werden. Diese Syn-

theseroute stellt somit eine robuste und direkte Alternative zu der in Schema 5.33 gezeigten dar. Sie besitzt den offensichtlichen Vorteil, dass jeweils über das verwendete Iodaminopyridin (hier **40a**) weitere Substituenten in das Azaindol eingebracht werden können.

Um eine Arylierung in 2-Position zu ermöglichen sollte zunächst eine Umfunktionalisierung zum Iodid vorgenommen werden. Dies sollte analog zuvor durchgeführten Reaktionen direkt mit geeigneten Iod-Elektrophilen erfolgen (vgl. Kapitel 5.1.1.3). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.19 zusammengestellt.

Tabelle 5.19: Versuchte Iodierung des 7-Azaindols **101**.

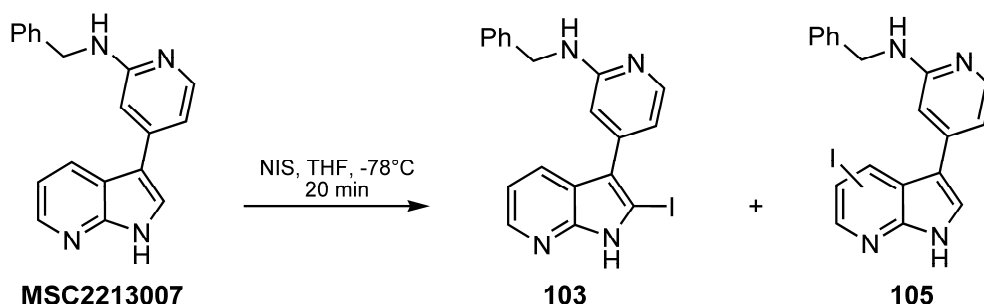
#	Bedingungen	103	104	105	106
1	1.95 Äq. IPy ₂ BF ₄ , 2.0 Äq. TfOH, DCE, μ W 80°C, 20 min	0	20% ^[a,b] (60% ^[c])	0	0
2	1.4 Äq. AgBF ₄ , 1.1 Äq. ICl, MeOH, 0°C → RT, 2 h	vorh. ^[d]	vorh. ^[d]	vorh. ^[d]	-
3	1.1 Äq. AgBF ₄ , 1.1 Äq. ICl, MeOH, 0°C, 1.5 h	0	0	6% ^[a]	60% ^[a]

[a] Isolierte Ausbeute. [b] NMR-spektroskopisch bestätigt. [c] brsm. [d] Durch LCMS und Dünnschichtchromatographie nachgewiesen.

Unter den zuvor etablierten Bedingungen (Kapitel 5.1.1.3) mit Barluenga-Reagenz als Elektrophil konnte ausschließlich eine Iodierung am Aminopyridin erreicht werden (Eintrag 1, Tabelle 5.19). Die Position des Iodids in **104** ist ¹H-NMR-spektroskopisch belegt, da in dieser Verbindung das charakteristische Kopplungsmuster der Protonen im Aminopyridin verändert vorliegt. Die tiefe Verschiebung von 8.31 ppm des verbleibenden Protons spricht für eine Substitution durch das Iodid in *meta*-Position zum Pyridin-Stickstoff. Auch mit dem durch Silber-Tetrafluoroborat aus Iodchlorid generiertem Iodonium-Ion^[183] gelang keine einheitliche Umsetzung (Eintrag 2 und 3): nach der Reaktion bei Raumtemperatur konnten massenspektrometrisch zwei entschützte und iodierte Verbindungen **103** und **105** detektiert werden. Jedoch wurde in dieser Reaktion ebenfalls das bereits charakterisierte Iodpyridin **104** detektiert. Über kinetische Kontrolle und Reaktionsführung bei 0°C sollte daher versucht werden, das Produktverhältnis zu beeinflussen (Eintrag 3). Hierdurch konnten jedoch bei vollständigem Umsatz lediglich 60% eines TES-geschützten und einfach iodierten Produkts **106** erhal-

ten werden. Die Iodierung in **106** kann hierbei sowohl am Aminopyridin-Teil als auch in der 5-Position des Azaindols erfolgt sein.

Da die silylierte 2-Position nicht direkt regioselektiv iodierbar war sollte nach einer Entschützung eine Halogenierung unter kinetischer Kontrolle geprüft werden. Das 7-Azaindol **MSC2213007** wurde hierzu bei -78°C mit *N*-Iodsuccinimid versetzt (Schema 5.36).



Schema 5.36: Versuchte regioselektive Iodierung des 7-Azaindols **MSC2213007**.

Bereits nach kurzer Laufzeit von 20 Minuten bei -78°C konnten allerdings massenspektrometrisch die einfach iodierten Verbindungen **103** und **105** identifiziert werden.

Aufgrund der mangelnden Regioselektivität bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen wurden keine weiteren Versuche zur Halogenierung unternommen. Parallel dazu wurden auch aus patentrechtlicher Sicht Zweifel über den Benzyl-Aminopyridin-Substituent in 3-Position des 7-Azaindols geäußert, so dass das Projekt auch aus diesem Grund nicht weiter verfolgt wurde.

Es kann abschließend gesagt werden, dass mit Hilfe der Larock-Strategie der Aufbau des benötigten 7-Azaindols mit dem 3-Substituenten exemplarisch möglich war. Diese Methodik birgt das Potential weitere Substituenten im Azaindol-Teil bereits auf der Stufe des Iodaminopyridins, welches zur Indolsynthese eingesetzt wird, einzubringen. Die regioselektive Iodierung und Arylierung schlug bei diesem Beispiel jedoch fehl, da unter den getesteten Reaktionsbedingungen mehrere Positionen in diesem System in ihrer Nukleophilie ununterscheidbar waren.

5.2 Synthese neuartiger MetAP2-Hemmstoffe auf Basis von Indol-Synthesen nach Larock

In diesem Kapitel werden Ergebnisse aus einem Projekt zur Anwendung der Larock-Chemie zur Synthese von neuartigen Metalloprotease-Inhibitoren der Methionin-Aminopeptidase 2 (MetAP2) vorgestellt. Hierdurch soll die Anwendbarkeit der Larock-Chemie an einem weiteren Beispiel aufgezeigt werden.

Die erste Zielstruktur **107** umfasste Indol-Derivate, die in 3-Position über einen Ethyl-Linker mit heterocyclisch substituierten Pyrrolidinen verbunden sind (Abbildung 5.7). Die Rationale für solche Strukturen entstammte der bekannten Aktivität von 2-(Ethyl)-Pyrrolidinyl-Purinen gegenüber MetAP2.^[184] Als Substituenten am Pyrrolidin (R^3) war zunächst Purin, später auch [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin aversiert. Für die Substitution in R^2 waren zunächst Aryl-Substituenten vorgesehen.

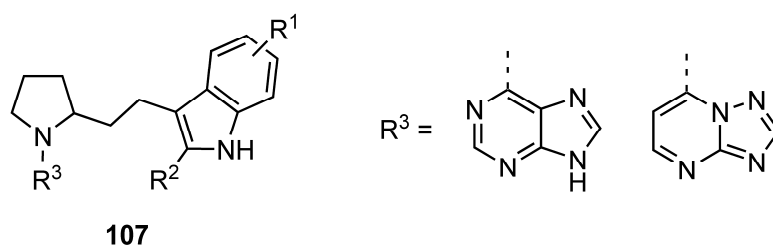
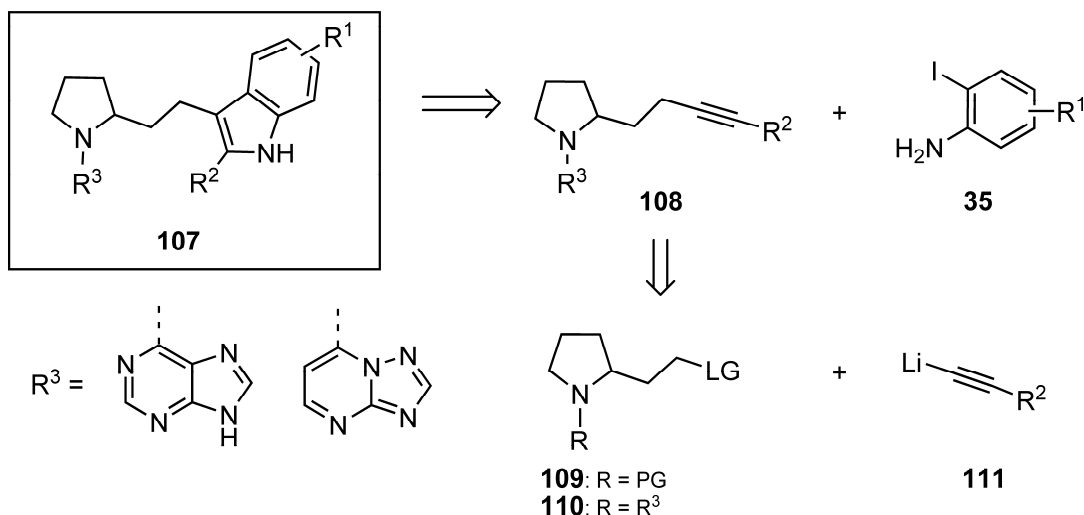


Abbildung 5.7: Geplante Indole **107** mit Ethyl-Pyrrolidin-Substituent in 3-Position.

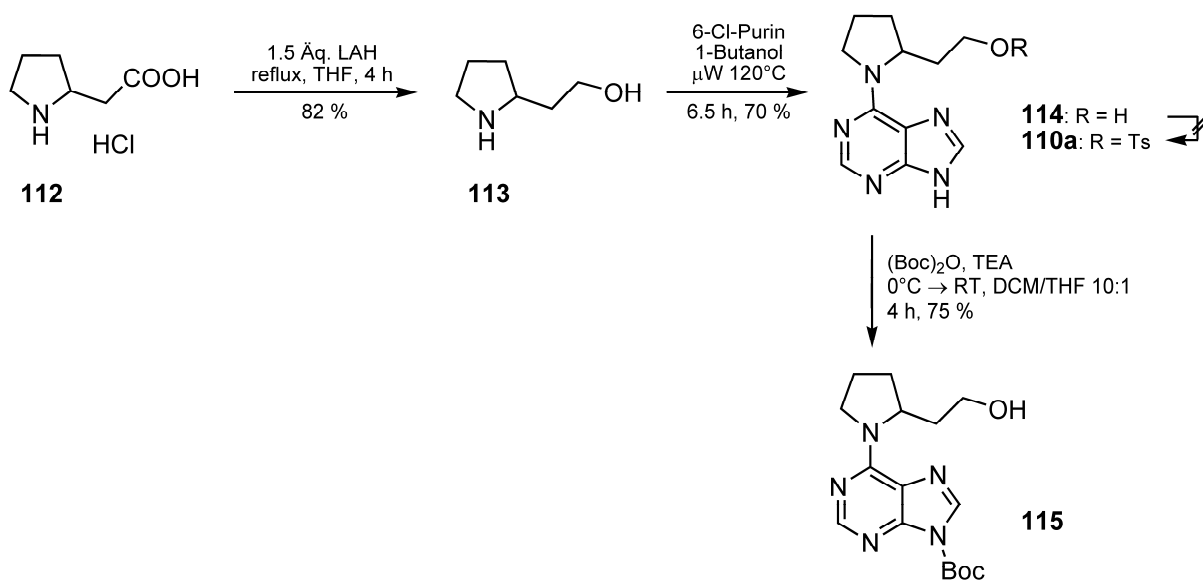
Retrosynthetisch betrachtet lassen sich die Zielstrukturen **107** über eine Larock-Reaktion auf die Alkine **108** zurückführen, welche wiederum durch Verdrängung einer geeigneten Abgangsgruppe aus den entsprechenden Pyrrolidin-Derivaten **109** bzw. **110** mit lithiierten Alkinen **111** realisiert werden können (Schema 5.37).



Schema 5.37: Retrosynthetische Analyse des Indols **107**.

In der zunächst versuchten, direktesten Synthese sollte das Purin formal als Schutzgruppe an das Pyrrolidin angebracht werden und dann eine Methan-Sulfonsäureester als Abgangsgruppe in **110a** für die geplante Alkinylierung realisiert werden. Die Synthese von **110a** ist in Schema 5.38 zusammengefasst.

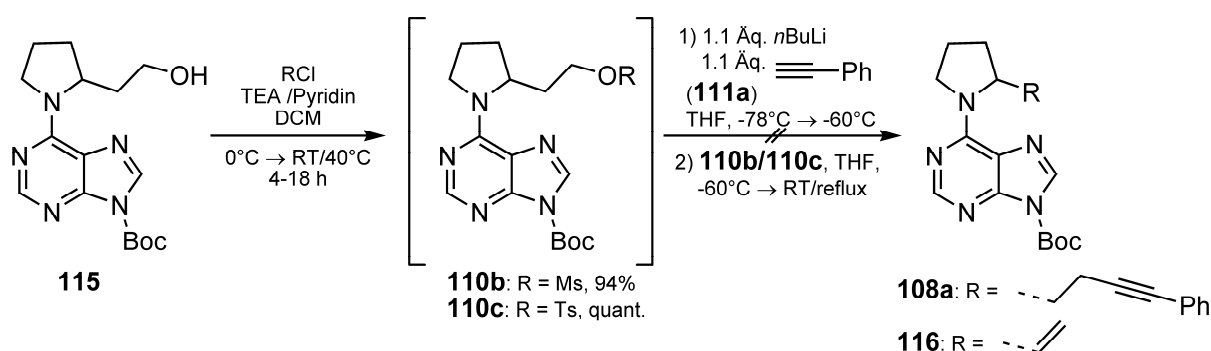
Ausgehend von racemischem Homoprolin **112** wurde durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid der entsprechende Aminoalkohol **113** in 82%iger Ausbeute hergestellt. Dieser konnte anschließend durch nukleophile Substitution unter Mikrowellen-Bedingungen zum 6-substituierten Purin **114** in 70%iger Ausbeute umgesetzt werden (Schema 5.38, oben).



Schema 5.38: Versuchte Synthese der Zwischenstufe **110a** bzw. Synthese von **115**.

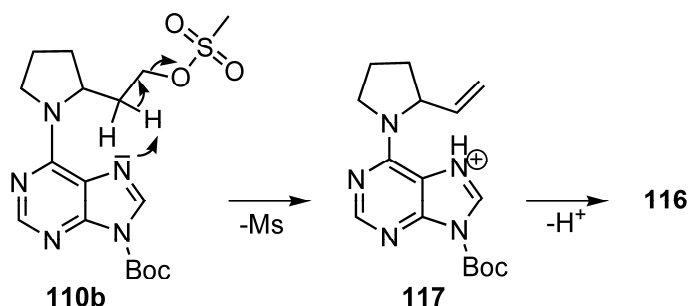
Die Einführung einer Tosyl-Schutzgruppe (**114** zu **110a**) als Abgangsgruppe für die nachfolgende Alkinylierung konnte leider nicht einheitlich realisiert werden: Mehrere Versuche unter unterschiedlichen Bedingungen (Tosyl-Chlorid oder -anhydrid, verschiedene Basen, Reaktionstemperaturen und unterschiedliche Äquivalente) führten zu Substitution am Purin-*NH* und zweifache Substitution von **110a** am Purin-Stickstoff und Alkohol. Daher wurde die Purin-*NH*-Funktionalität als Carbamat geschützt (**115**). Dies gelang durch Umsetzung von **114** mit Boc-Anhydrid in 75%iger Ausbeute.

Anschließend wurde der Alkohol **115** unter Standardbedingungen zum entsprechenden Methan-Sulfonsäureester **117a** als Abgangsgruppe umgesetzt (Schema 5.39).



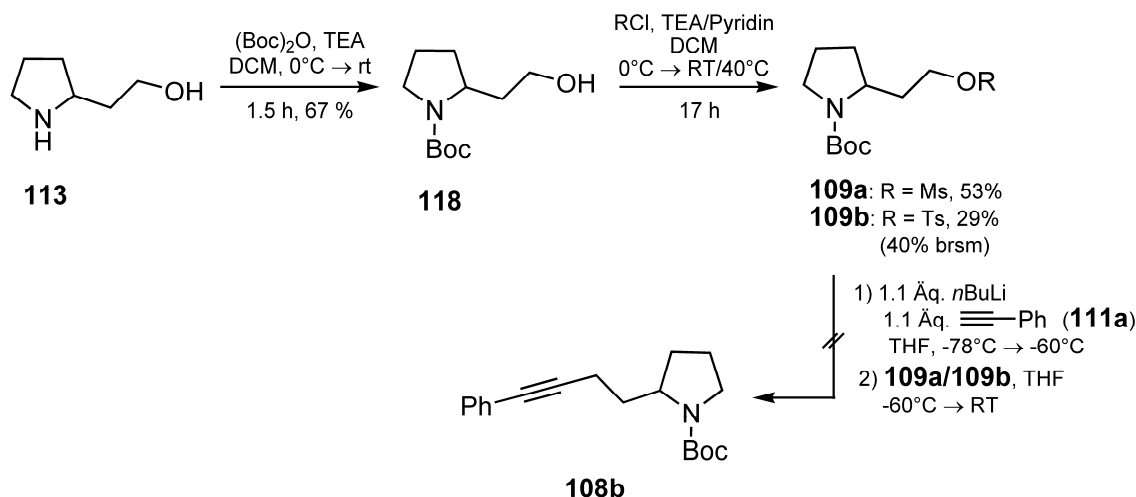
Schema 5.39: Syntheseveruche zur Alkinylierung von **115**.

Das Mesylat **110a**, welches massenspektrometrisch detektierbar war, wurde direkt mit frisch hergestelltem, lithiiertem Phenylalkin **111a** umgesetzt. Das gewünschte Alkin **108a** konnte jedoch weder isoliert noch massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Das aus Eliminierung resultierende Olefin **116** blieb das einzige Produkt in unterschiedlicher Ausbeute. Gleichermaßen erfolglos verlief die Sequenz unter Einsatz der Tosyl-Schutzgruppe (via **110c**).



Schema 5.40: Mechanismus der Eliminierung zum Olefin **116**.

Da nicht auszuschließen war, dass der Purin-Rest die Eliminierung zum Olefin **116** begünstigte (Schema 5.40), wurde die Sequenz unter Einsatz des als Carbamat geschützten racemischen Homoprolinols **118** erneut aufgegriffen (Schema 5.41).



Schema 5.41: Synthese der Sulfonsäureester **109a** und **109b** sowie Syntheseveruche zum Alkin **108b**.

Das Carbamat **118** war ausgehend vom Homoprolinol **113** durch Umsetzung mit Boc-Anhydrid in 67% Ausbeute zugänglich gemacht worden. Die Sulfonsäureester **109a** und **109b** wurden analog vorangegangener Synthesen dargestellt, in dieser Sequenz jedoch isoliert. Die anschließende Umsetzung erfolgte unter verschiedenen Bedingungen: Es wurden Versuche mit unterschiedlichen Temperaturverläufen und Zugabe-Reihenfolgen durchgeführt. Leider konnte weder das gewünschte Alkin **108b** noch Nebenprodukte detektiert werden, die Ausgangsmaterialien **109a** und **109b** ließen sich vollständig reisolieren.

Unklar ist, warum die Reaktion der lithiierten Alkine **111** mit den unterschiedlichen Sulfonsäureestern **109a-b** und **110b-c** unter unterschiedlichsten Bedingungen zu keiner Reaktion führte, bzw. keine substituierten Alkine detektiert werden konnten.

Auch Fürstner *et al.* berichten bei direkt vergleichbaren, kürzeren Homologen **119-122**, dass die Alkylierungsreaktionen der Acetylen-Nukleophile **123-125** nicht ablaufen (Abbildung 5.8).^[185]

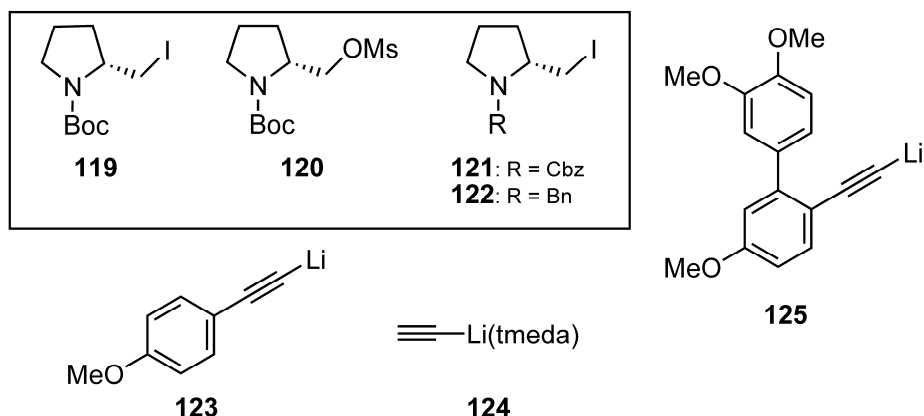
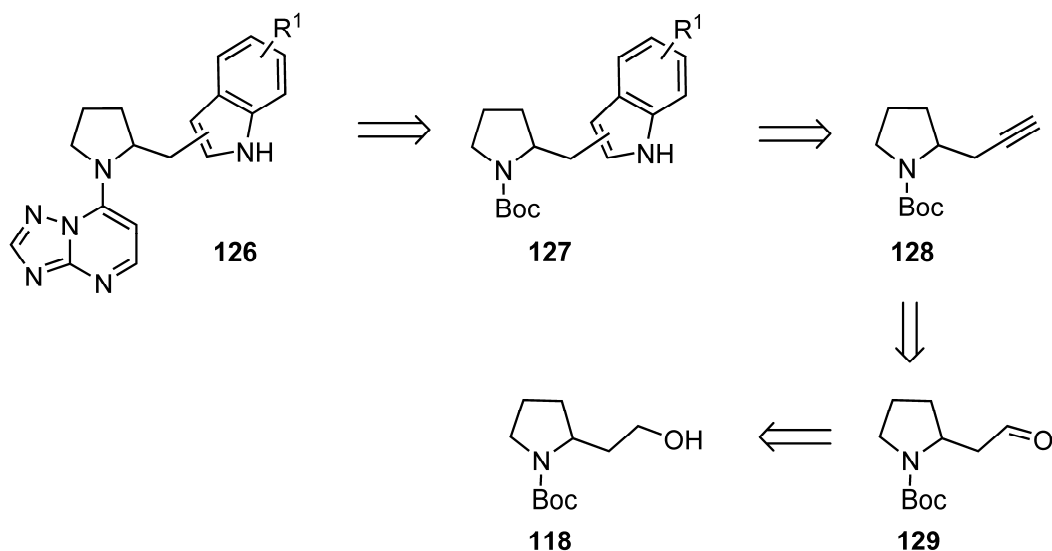


Abbildung 5.8: Von Fürstner *et al.* eingesetzte Alkine **123-125** bzw. Prolin-Derivate **119-122** zur versuchten direkten Alkinylierung. Es konnten keine Produkte detektiert oder isoliert werden.^[185]

Zu bemerken ist, dass Fürstner *et al.* auch andere Abgangsgruppen sowie weitere Schutzgruppen am Pyrrol-Stickstoff prüften (**122**), so dass auch die Carbamat-Funktionalität als Fehlerquelle ausgeschlossen werden kann.

Da das gewünschte Ethyl-verbrückte Alkin **108** nicht über die aufgeführten Methoden realisierbar war, wurde die Zielstruktur modifiziert, um die bisher dargestellten Prolin-Derivate in Larock-Reaktionen zu nutzen (Schema 5.42).

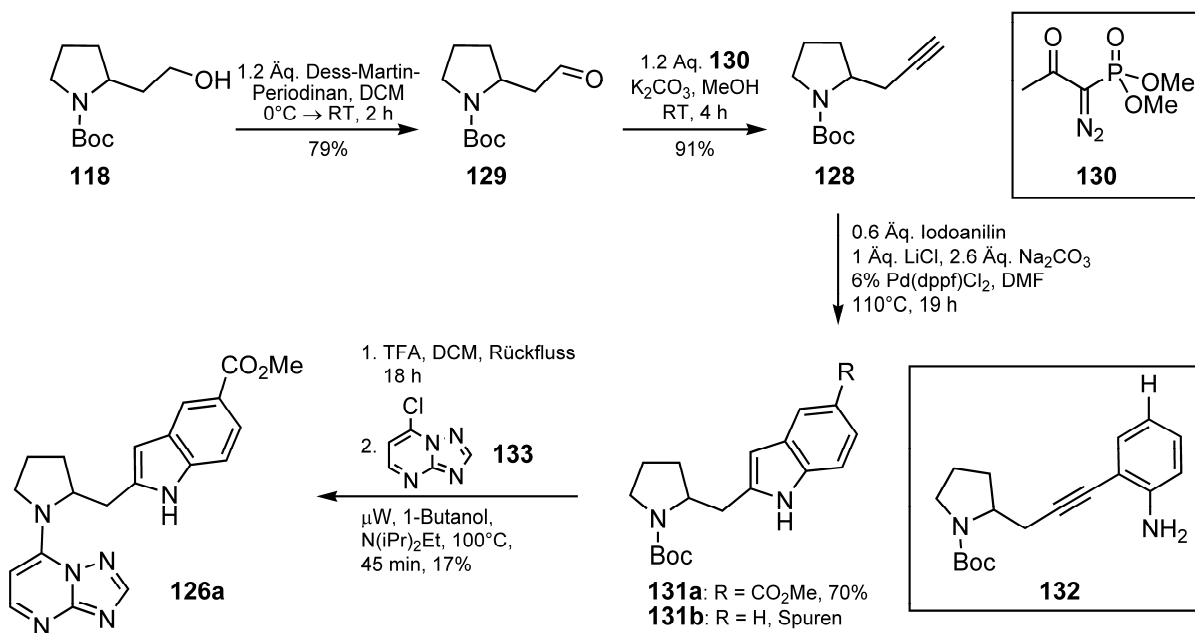


Schema 5.42: Retrosynthetische Analyse zur neuen Zielstruktur **126**.

Bei dieser neuen Zielstruktur **126** wurde auf die ursprünglich geforderte Verknüpfung in der 3-Position des Indols verzichtet. Das Alkin **128** sollte aus dem entsprechenden Aldehyd **129**

durch Ohira-Bestmann-Homologisierung synthetisiert werden. Daher trägt die Zielstruktur **126** im Vergleich zu **107** nur eine Methyl-Einheit als Linker.

Nach Oxidation des Alkohols **118** (Synthese siehe Schema 5.41) mit Dess-Martin-Periodinan zum Boc-geschützten Homoprolinal **129** in 79% Ausbeute, erfolgte die Homologisierung zum Alkin **128** analog literaturbekannten Bedingungen^[185] unter Verwendung des Ohira-Bestmann-Reagenz **130** (91%, Schema 5.43).^[186,187]



Schema 5.43: Synthese des Triazolopyrimidins **126a**.

Anschließend wurde das Alkin **128** ohne weitere terminale Substitution in Larock-Reaktionen eingesetzt: Bei der Reaktion mit *o*-Iodanilin **35c** konnten nur Spuren des gewünschten Produkts massenspektrometrisch detektiert werden. Aus dieser Reaktion wurden 20% des Sonogashira-Produkts **132** isoliert. Die analoge Reaktion mit Methyl-4-Amino-3-Iodbenzoat **35f** führte hingegen zu 70% des entsprechen Indols **131a**.

Diese Ergebnisse reihen sich zwar unmittelbar in die Daten aus vorangegangenen Larock-Reaktionen ein – die elektronenärmeren Iodaniline zeigen wie erwartet eine deutlich gesteigerte Reaktivität (vgl. Tabelle 5.1, Seite 38) – jedoch sollte angemerkt werden, dass bei terminalen Alkinen (insbesondere wenn Sonogashira-Produkte detektiert und isoliert werden)

angenommen werden muss, dass der Reaktionsmechanismus auch, oder eher ausschließlich über einen Kupplungs/Aminopalladierungs/Eliminierungs-Mechanismus abläuft.*

Anschließend wurde das Pyrrolidin-Derivat **131a** mit Trifluoressigsäure entschützt und unter Mikrowellenbestrahlung mit Chlor-Triazolopyrimidin **137** in 17%iger Ausbeute über zwei Stufen zum Endprodukt **126a** umgesetzt.

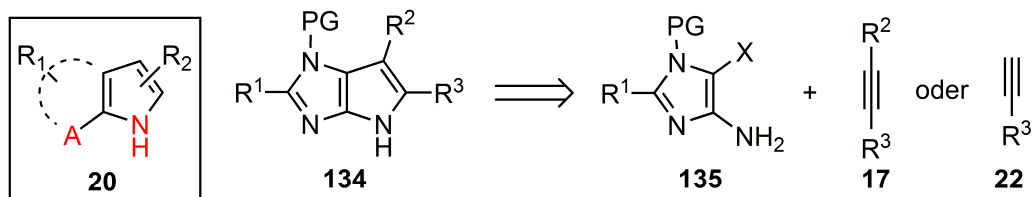
Das Methyl-Pyrrolidin-verbrückte Heterocyclensystem **126a** stellt ein bisher vollkommen unbeschriebenes System dar. Im Bereich der MetAP2-Hemmstoffe sind bisher ausschließlich Ethyl-verbrückte Pyrrolidine mit vom Indol verschiedenen Resten als wirksam bekannt.^[184] Umso interessanter ist die Erkenntnis, dass die Verbindung **126a** als Racemat im Inhibitions-Assay eine IC₅₀ gegenüber MetAP2 von 189 nM zeigt. Wenn man hierbei berücksichtigt, dass die Enantiodiskriminierung durch das Protein gegenüber diesen Pyrrolidin-Strukturen hoch ist, also ein großes eudismisches Verhältnis vorliegt,^[184,188] kann angenommen werden, dass das Eutomer der Verbindung **126a** eine deutlich höhere Aktivität besitzt. Eine Enantiomeren-trennung konnte aufgrund der geringen verfügbaren Substanzmenge, sowie aufgrund des Fortschritts des Gesamtprojekts bei Merck jedoch nicht mehr durchgeführt werden.

* Eine Reaktion via Kupplung/baseninduzierter 5-*endo-dig*-Cyclisierung kann ausgeschlossen werden, da die Basenstärke in diesem System – in Kombination mit dem freien Amin – nicht ausreichend hoch ist.

5.3 Synthese von Pyrrolothiazolen

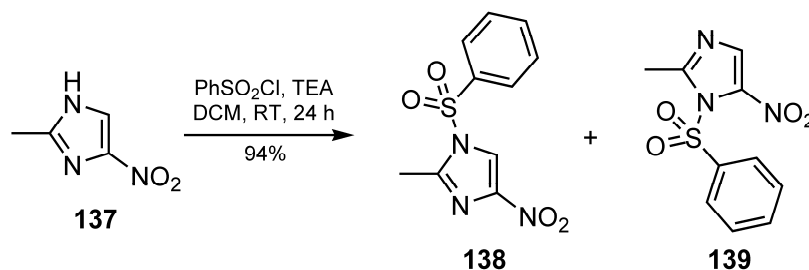
5.3.1 Einleitung und Motivation

Es bestand die Idee, die zuvor entwickelten Konzepte der Larock-Chemie und baseninduzierten Cyclisierung zum Aufbau von Azaindolen, also Pyrrolopyridinen, auf ein neues Heterocyclen-System zu übertragen. Hierbei sollte darüber hinaus auch das Konzept einer „bevorzugten Struktur“ im Sinne einer Donor-Akzeptor-Wechselwirkung zum Tragen kommen (siehe Kapitel 2.4 und 3). Da Pyrroloimidazole **134** als Kinase-Inhibitoren bisher wenig beschrieben waren,^[189] sollten neuartige und effiziente Synthesen dieses Heterocyclus entwickelt werden. Ein flexibler Zugang sollte ausgehend von *o*-Amino-Haloimidazolen **135** durch eine Larock-artige Reaktion mit internen Alkinen **17**, oder durch eine Sequenz aus Alkinylierung/Cyclisierung mit terminalen Alkinen **22** erfolgen (Schema 5.44).



Schema 5.44: Strategie zu geplanten Pyrroloimidazolen **134**.

Um dem Problem der Tautomerie und der damit verbundenen Probleme mit der Regioselektivität anschließender Reaktionen am Imidazol zu begegnen, sollte bereits zu Beginn der Synthese einer der Ringstickstoffe geschützt bzw. substituiert vorliegen. Als Modellverbindung sollte das 5-Chlor-1-methyl-1*H*-imidazol-4-amin **135a** aus der entsprechenden Nitro-Verbindung **136** synthetisiert werden (Tabelle 5.20). Die Synthese von Aminoimidazolen durch Reduktion aus den Nitro-Analogen wird in der Literatur als schwierig beschrieben.^[190] Amino-Imidazole sind weniger stabil gegenüber Oxidation als Aminopyrazole, jedoch stabiler als ihre de-aza-analogen Aminopyrrole.^[191] Dies gilt besonders für die 4-Amino-Imidazole ohne weitere elektronenziehende Gruppe. Dennoch ist deren Darstellung über Reduktion gegenüber anderen, ebenfalls problematischen Synthesen^[192,193,194] aufgrund der Verfügbarkeit von **136** mit dem Halogensubstituent und bereits vorhandener Methyl-Substitution zu bevorzugen.



Schema 5.45: Synthese der Phenylsulfonyl-geschützten Imidazole **138** und **139**.

Durch Absenkung der Elektronendichte mit stark elektronenziehenden Resten geht eine Stabilisierung des Aminoimidazols einher.^[190] Die Sulfonylierung mit Phenylsulfonsäurechlorid lieferte die Imidazole **138** und **139** zu gleichen Teilen – was aus zwei unterschiedlichen Singulets der einzigen Protonen am Ring ersichtlich war – in 94% Gesamtausbeute. Es konnte zwar eines der Regioisomere über fraktionierte Kristallisation in Et₂O/MeOH abgetrennt werden, jedoch zeigte dieses bereits auf der Zeitskala eines 2D-NMR-Experiments zur Bestimmung der Regioisomerie im polaren Lösungsmittel DMSO-d₆ Zersetzungserscheinungen sowie Abspaltung der Schutzgruppe.

Aufgrund dieses Experiments und der allgemein unbefriedigenden Ergebnisse der vorangegangenen Synthesen zur Darstellung geeigneter Vorstufen wurde auf eine weitere Verfolgung der Synthese der Imidazol-Derivate verzichtet und stabilere Analoga der Imidazole, die entsprechenden Thiazole, in Betracht gezogen. Aufgrund einer niedrigeren HOMO-Energie sind diese oxidations-stabiler und weniger reaktiv gegenüber Elektrophilen.^[197] Wenn man den oben erwähnten annelierten Pyrrol-Ring mitberücksichtigt (Schema 5.44), ergeben sich hieraus Pyrrolo[2,3-*d*]thiazole **140**, sowie Pyrrolo[3,2-*d*]thiazole **141** (Abbildung 5.9).

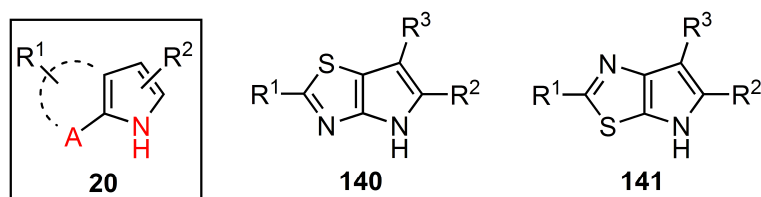
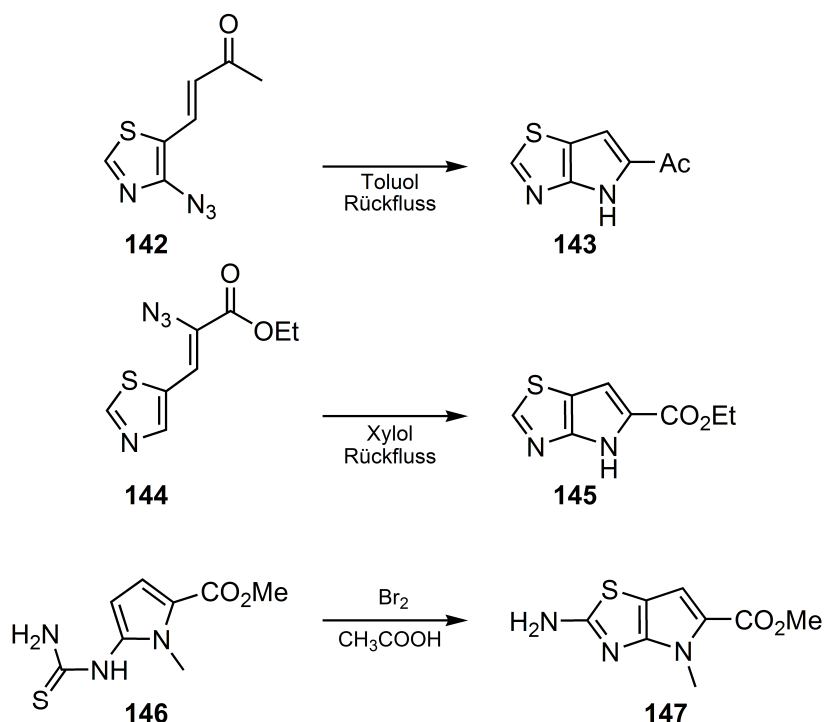


Abbildung 5.9: Grundstruktur der Pyrrolo[2,3-*d*]thiazole **140**, sowie Pyrrolo[3,2-*d*]thiazole **141**

Diese Grundstrukturen waren bisher nicht als Kinase-Hemmstoffe bekannt. Es stellte sich die Frage, ob das Donor-Akzeptor-System über die zwei Stickstoff-Atome in **140** analog zu bekannten Systemen, wie z. B. 7-Azaindolen (vgl. **3**, Seite 24) wirken könnte. Schema 5.46 zeigt die bisher in der Literatur bekannten Synthesen zu Pyrrolo[2,3-*d*]thiazolen. Sie unter-

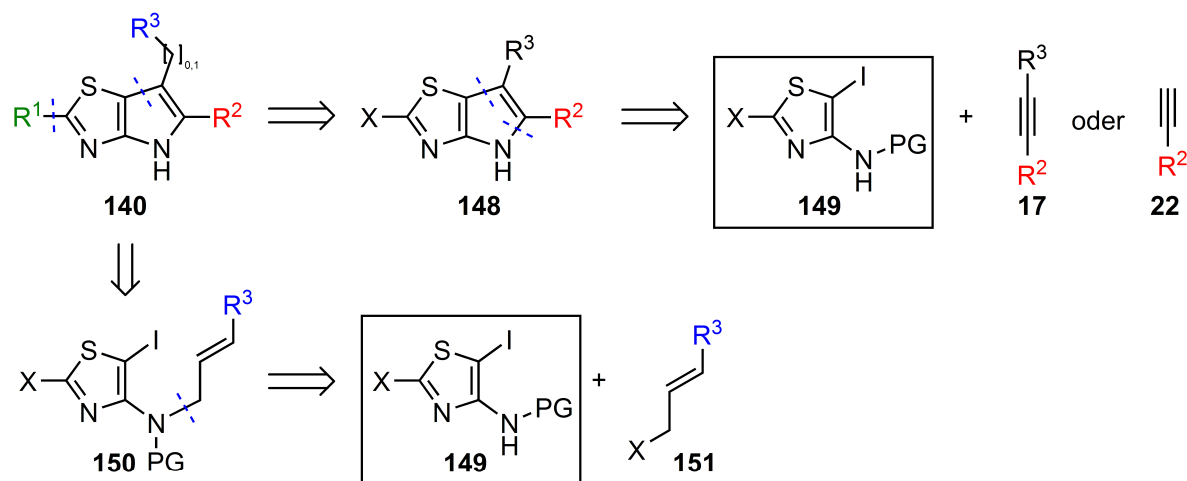
scheiden sich konzeptionell grundlegend von den bisher im Rahmen dieser Arbeit eingesetzten Pyrrolsynthesen (Kapitel 5.1.1 und 5.1.2).



Schema 5.46: Literaturbekannte Methoden zur Synthese von Pyrrolo[2,3-*d*]thiazolen

Die literaturbekannten Synthesen können in zwei Gruppen unterteilt werden: erstens solche die abschließend den Pyrrol-Ring synthetisieren und zweitens Methoden, die abschließend den Thiazol-Teil aufbauen. Erstere basieren auf einer thermisch induzierten Abspaltung von Stickstoff aus entsprechenden Azidothiazolen und anschließender intramolekularer Cyclisierung.^[198,199] Da die Synthese der Azid-substituierten Vorläufer **142** und **144** auf Knoevenagel-artigen Reaktionen beruht,^[200] verbleiben in den Produkten **143** und **145** die jeweiligen Akzeptorsysteme. Bei der zweiten Methode, die am Beispiel der Verbindung **147** gezeigt ist, verbleibt nach der Brom-induzierten Cyclisierung des Thioharnstoff-Vorläufers **146** die Amino-Funktionalität im Zielmolekül.^[201] Hierfür sind auch Schutzgruppen am Pyrrol-Stickstoff sowie elektronenziehende Gruppen essentiell.

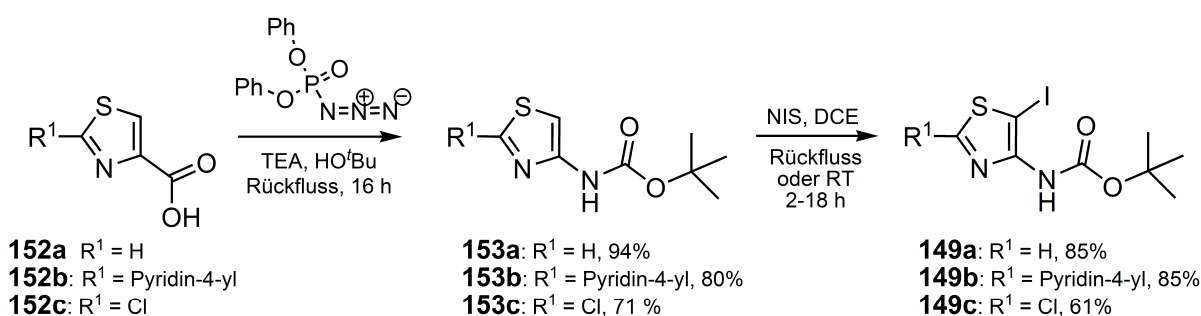
Für den Einsatz in Kinase-Inhibitoren wäre jedoch ein allgemeinerer und variabler Zugang zu Pyrrolo[2,3-*d*]thiazolen **140** interessant (Schema 5.47). Daher sollten die bisher in dieser Arbeit entwickelten und angewandten Konzepte zum Aufbau des Pyrrol-Rings auf diese Klasse von Heterocyclen übertragen werden.



Schema 5.47: Retrosynthese-Strategie zu geplanten Pyrrolo[2,3-d]thiazolen **140**.

Ausgehend von den zentralen Bausteinen **149** sollten Substituenten in 5-Position (R^2) über Alkinylierungs/Cyclisierungs-Reaktionen und/oder über Larock-artige Synthesen eingeführt werden (R^2 und R^3). Substituenten in 2-Position (R^1) sollten abschließend über Kreuzkuppelung oder nukleophile Substitution am Pyrrolothiazol **148** realisiert werden können. Für den Zugang zur 6-Position (R^3) sollte eine von Thienopyrrolen bekannte Strategie über eine 5-*exo*-Heck-Reaktion^[202] aus den Allyl-Aminothiazolen **150** zum Einsatz kommen.

Zur Synthese der Amino-Funktionalität in den zentralen *o*-Iod-Aminothiazolen **149** wurde aufgrund der zuvor gemachten Erfahrung mit der Stabilität vom Aminoimidazolen eine indirekte Strategie ausgehend von den käuflichen Carbonsäurederivaten **152a-c** eingesetzt (Schema 5.48).^[203]



Schema 5.48: Synthese der *o*-Iod-Aminothiazole **149a-c**

So konnten die Aminothiazole **153a-c** unter Curtius-Bedingungen direkt als *tert*-butyl-Carbamate geschützt in 71-94%iger Ausbeute erhalten werden.

Die anschließende Iodierung mit NIS lieferte die gewünschten *o*-Iod-Aminothiazole **149a-c** in guter Ausbeute (61-85%). Die Carbamat-Schutzgruppe ist am „indolischen Stickstoff“ in den

meisten Fällen labil und sollte daher auch in dieser Synthese *in-situ* abspaltbar sein, so dass ihr Einsatz nicht zwingend eine weitere Synthesestufe bedeutete.

Vom *o*-Iod-aminothiazol **149a** wurde durch Röntgenstrukturuntersuchung die Kristallstruktur bestimmt (Abbildung 5.10).

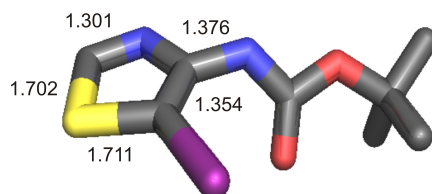
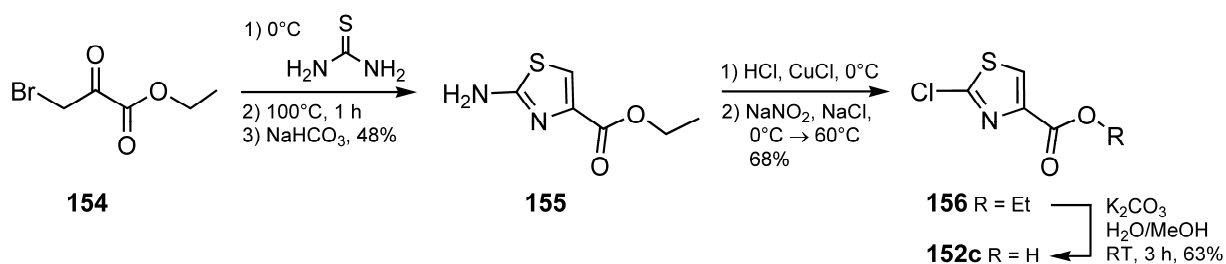


Abbildung 5.10: Kristallstruktur von **149a**. Die Wasserstoff-Atome sind nicht gezeigt. Die Bindungslängen im Thiazolring sind in Ångström angegeben.

Das 2-Chlor-substituierte *o*-Iod-aminothiazol **149c** sollte als Ausgangspunkt für die oben erwähnte weiterführende Derivatisierung in 2-Position dienen. Das für dessen Synthese benötigte (zwar käufliche) **152c** wurde auch über eine literaturbekannte *de-novo*-Synthese im 30 mmol-Maßstab bereitgestellt (Schema 5.49).^[204,205,206]



Schema 5.49: Synthese der 2-Chlor-Thiazolcarbonsäure **152c**.

Das Ethylbrompyruvat **154** wurde durch Kondensationsreaktion mit Thioharnstoff zum 2-Aminothiazol **155** umgesetzt, wobei das dabei entstandene Hydrobromid-Salz direkt mit NaHCO₃-Lösung in 48% Ausbeute in die freie Base überführt wurde. Das freie Amin **155** wurde daraufhin unter Sandmeyer-Bedingungen diazotiert und mit Chlorid aus CuCl und NaCl zum 2-Chlor-thiazol **156** abgefangen (68% Ausbeute). Nach Esterhydrolyse in Kaliumcarbonat-basischem wässrigem Methanol resultierte die gewünschte 2-Chlor-thiazolcarbonsäure **152c** mit einer Ausbeute von 63%.

5.3.2 5-Substituierte Pyrrolo[2,3-d]thiazole

5.3.2.1 Syntheseveruche mittels direkter Alkinylierung/Cyclisierung

Mit den synthetisch zugänglichen *o*-Iod-aminothiazolen **149** sollten in Anlehnung an entsprechende Indol-Synthesen der Aufbau des Pyrrol-Rings in einem Ein-Stufen-Prozess durch Alkinylierung und direkter Cyclisierung erfolgen (siehe Schema 5.47). Zur Evaluation möglicher Reaktionsbedingungen wurde eine Modellreaktion aus **149a** und dem *p*-Fluorphenylalkin **22a** gewählt. Unter den getesteten Reaktionsbedingungen konnten jedoch nur Produkte der Alkinkupplung (**157a**) und anschließender Spaltung der Boc-Schutzgruppe (**158**) isoliert werden (Tabelle 5.21). Als Nebenprodukt entstand außerdem das deiodierte Ausgangsmaterial (**153a**).

Tabelle 5.21: Syntheseveruche zum Pyrrolo[2,3-d]thiazol **140a**.

149a	2 Äq. 22a	157a : R = Boc 158 : R = H 153a <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> nicht detektierbar: 159: R = Boc 140a: R = H </div>

#	Bedingungen	Ausbeute ^[b] oder Verhältnis ^[a] 157a/158/153a
1	5 mol% Pd(OAc) ₂ , 5% PPh ₃ , 5.0 Äq. Na ₂ CO ₃ , DMF, 100°C, 3 h	19% : 5% : n. b.
2	5 mol% Pd(OAc) ₂ , 10% PB-PPh ₃ , 3.0 Äq. Na ₂ CO ₃ , DMF, 60 °C, 20 h	38% : 0% : 10%
3	5 mol% Pd(OAc) ₂ , 2.5 Äq. Bu ₄ NOAc, MeCN, Rückfluss, 17 h	5 : 1 : 7
4	10 mol% Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , 10% CuI, TEA/MeCN 1:1, RT, 18 h ^[d]	1 : 0 : 1
5	10 mol% Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , 10% CuI, 3.0 Äq. TBAF, THF, RT, 18 h ^[d]	1 : 20 : 1
6	10 mol% Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , 10% CuI, 3.0 Äq. TBAF, THF, μ W 70°C, 90 min	1 : 16 : 3
7	5 mol% Pd(dppf)Cl ₂ , 10% CuI, THF, 50°C, 6 h ^[e]	85% : 0% : Spuren

[a] Über HPLC-MS bestimmt. [b] Isolierte Ausbeute. [c] Es wurde polymergebundenes Triphenylphosphin verwendet, dessen Festphase aus Divinylbenzol-vernetztem Diphenylphosphino-polystyrol bestand. [d] 75% Umsatz von **149a**. [e] 1.1 Äq. **22a**.

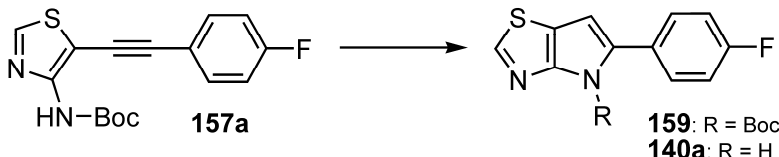
Zunächst wurde versucht, nach einer erfolgten Alkinylierung, welche massenspektrometrisch und über Dünnschichtchromatographie verfolgt werden konnte, den Ringschluss durch eine Aminopalladierung/reduktive Eliminierung ohne Zusatz einer starken Base einzuleiten (Eintrag 1 und 2).^[148] Jedoch entstand bei vollständigem Umsatz nur das Alkin **157a** (38% bei 60°C, Eintrag 2), sowie geringe Mengen an entschütztem **157a** bei höheren Temperaturen (**158**, Eintrag 1). Ohne Phosphin-Ligand und unter Verwendung von Tetrabutylammoniumacetat als Base^[207] stieg die Dehalogenierung drastisch an (Eintrag 3). Auch unter typischen

Sonogashira-Bedingungen^[208] trat die Dehalogenierung zum Thiazol **153a** als Nebenreaktion ein (Eintrag 4). Die Verwendung von TBAF als Base, welche bei Indolen zur 5-*endo-dig*-Cyclisierung erfolgreich eingesetzt wurde^[209] führten zur fast vollständigen Entschützung des Alkins **157a** (Eintrag 5). Dieses konnte auch unter harschen Reaktionsbedingungen nicht zum gewünschten Pyrrolothiazol **140a** cyclisiert werden (Eintrag 6). Eintrag 7 zeigt, dass unter den bereits bekannten, modifizierten Sonogashira-Bedingungen (Tabelle 5.8, Seite 60) die Alkin-Kupplung ohne Nebenprodukte verlief, so dass diese Methode daraufhin als Einstieg in eine 2-Stufen-Synthese gewählt wurde.

5.3.2.2 Synthesen mittels baseninduzierter Cyclisierung

Da das Pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140a** bzw. dessen Boc-geschütztes Analogon **159** unter den getesteten Bedingungen nicht in einem direkten Syntheseschritt darstellbar war, sollte ausgehend von dem nun zugänglichen Alkin **157a** eine baseninduzierte 5-*endo-dig*-Cyclisierung durchgeführt werden. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in Tabelle 5.22 zusammengestellt.

Tabelle 5.22: Baseninduzierte 5-*endo-dig*-Cyclisierung zum Pyrrolothiazol **140a**.

		
#	Bedingungen	Ausbeute ^[a]
1	3.0 Äq. TBAF, THF, Rückfluss, 1.5 h	Entschützung (158)
2	3.0 Äq. TBAF, THF, 120°C μ W, 20 min	Entschützung (158)
3	5.0 Äq. DBN, DMF, 60°C, 1 h	Zersetzung
4	5.0 Äq. DBN, MeOH/H ₂ O, 65°C, 1 h	Zersetzung
5	5.0 Äq. NaOH, DMF, 60°C, 2 h	keine Reaktion
6	1.7 Äq. KO ^t Bu, HO ^t Bu, 110°C μ W, 20 min	keine Reaktion
7	1.7 Äq. KO ^t Bu, NMP, 90°C, 46 h	159 : 0%; 140a : 35% ^[b]
8	1.7 Äq. KO ^t Bu, NMP, 90°C, 62 h	159 : 0%; 140a : 53%
9	1.7 Äq. KO ^t Bu, NMP, 90°C μ W, 15 min ^[c]	159 : 0%; 140a : 55% ^[b]
10	1.7 Äq. KO ^t Bu, NMP, 90°C μ W, 20 min ^[c]	159 : 0%; 140a : 66%

[a] Isolierte Ausbeute. [b] Ausgangsmaterial konnte teilweise reisoliert werden. [c] Erweiterte Mikrowellen-Einstellungen: 90°C als Solltemperatur in Kombination mit konstanter Kühlung (Einstrahlung ~75W)

Zunächst wurde versucht, mit TBAF in THF eine Cyclisierung zu erreichen (Eintrag 1 und 2, Tabelle 5.22). Dies führte zu einer vollständigen Entschützung des Ausgangsmaterials **157a** zum entsprechenden Amin **158**.^[207] Auch unter erhöhter Temperatur (Eintrag 2) reichte die Basenstärke nicht aus, um das Amin, welches unter den Reaktionsbedingung entstand, zu cyclisieren. Da die Synthese von Azaindolen über DBN-geführte Cyclisierung von Boc-

geschützten *o*-Amino-alkinylpyridinen in der Literatur bekannt ist,^[210,211] wurde eine entsprechende Reaktion mit **157a** untersucht (Einträge 3 und 4). Jedoch führte die Verwendung von DBN zu einer vollständigen Zersetzung der Edukte. Die Reaktion mit NaOH in DMF bei 60°C führte zu keiner Reaktion (Eintrag 5).^[212] Darauf wurde KO^tBu in *tert*-Butanol unter Mikrowellen-Bedingungen getestet, um Temperaturen oberhalb des Siedepunkts zu erreichen (Eintrag 6). Hiermit konnte jedoch kein Umsatz erzielt werden. Schließlich konnte durch die Kombination von KO^tBu und dem polar aprotischen Lösungsmittel NMP^[213] (analog Kapitel 5.1.2.2, Seite 55) Umsatz zum gewünschten Produkt erzielt werden: nach Erhitzen über 46 Stunden konnten 35% des Pyrrolothiazols **140a** sowie ca. 10% des nicht abreagierten Edukts **157a** isoliert werden (Eintrag 7). Eine verlängerte Reaktionszeit von 62 Stunden führte zwar zum vollständigen Umsatz, jedoch konnten aus dieser Reaktion nur 53% des gewünschten Produkts isoliert werden (Eintrag 8). Da die lange Reaktionszeit möglicherweise die Ursache für Zersetzungsreaktionen des Produkts oder Ausgangsmaterials war, wurde die Reaktion unter sonst gleichen Bedingungen in der Single-Mode-Mikrowelle^[214] durchgeführt. Um eine hohe Einstrahlung auszunutzen, aber gleichzeitig die Gefahr von Nebenreaktionen durch Überhitzung zu verhindern, wurde eine konstante Temperatur von 90°C bei gleichzeitiger Stickstoff-Strom Kühlung getestet. Dies führte zu einer permanenten Einstrahlung von ca. 75W. Solche EMS-Methoden (engl. „enhanced microwave synthesis“) sind bisher in der Literatur nur selten beschrieben worden.^[215,216,217] Der Vorteil ist jedoch offensichtlich: bei klassischer Mikrowellenbestrahlung läuft die Reaktion sobald die gewünschte Reaktionstemperatur erreicht ist wieder unter thermischen Bedingungen. Unter EMS-Bedingungen ist jedoch eine dauerhafte Einstrahlung und damit permanente Mikrowellenunterstützung der Reaktion möglich.^[218]

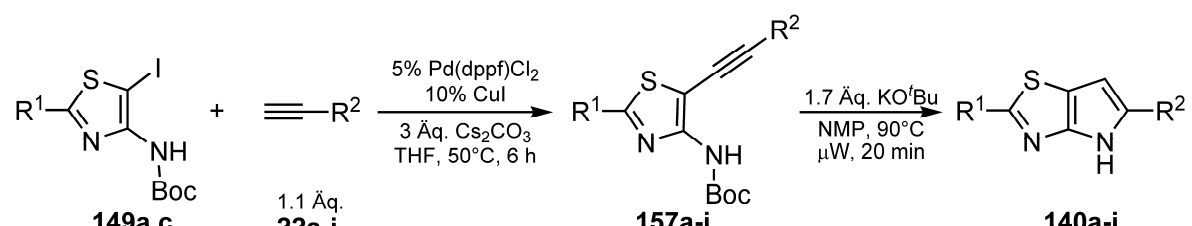
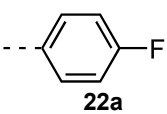
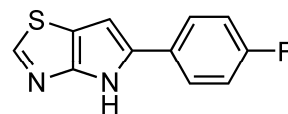
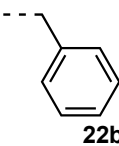
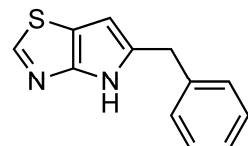
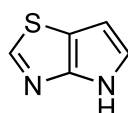
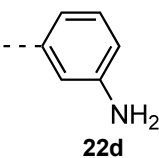
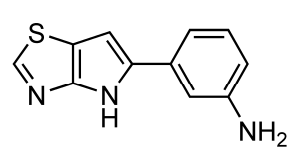
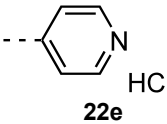
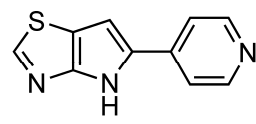
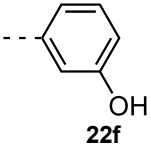
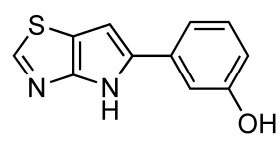
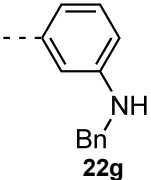
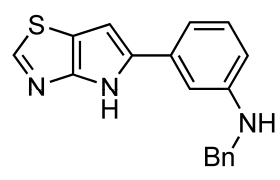
Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde bereits nach 20 Minuten ein vollständiger Umsatz erreicht und das Pyrrolothiazol **140a** konnte mit einer Ausbeute von 66% als einziges Produkt isoliert werden (Eintrag 10).

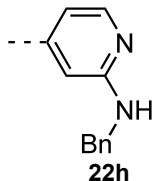
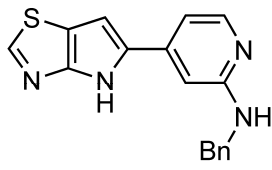
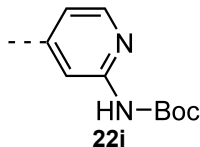
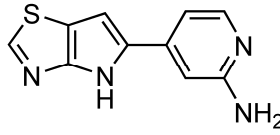

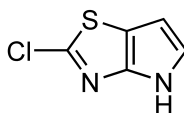
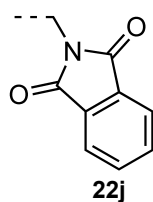
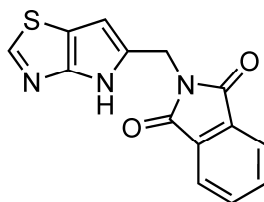
Dieser neue und variable Zugang zu Pyrrolo[2,3-*d*]thiazolen **140** sollte nun zur Synthese weiterer Beispiele eingesetzt werden. Dafür wurden unterschiedliche terminale Alkine **22** mit den *o*-Iod-Aminothiazolen **149** unter den o. g. Bedingungen gekuppelt und anschließend unter basischen Bedingungen mit Mikrowellen-Einsatz cyclisiert. Die Ergebnisse der Synthesen von **140b-j** sind in Tabelle 5.23 zusammengefasst (Eintrag 2-12).

Nach Alkinylierung von **149a** mit Benzylalkin **22b** konnte das benzylierte Pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140b** in guter Ausbeute von 69% erhalten werden (Eintrag 2). Um die Labilität von Triethylsilyl-Gruppen unter den basischen Reaktionsbedingungen der Cyclisierung zu testen,

wurde das Thiazol **149a** mit Triethylsilyl-Acetylen **22c** mit einer Ausbeute von 92% alkinyliert. Wie erwartet kam es bei der anschließenden Cyclisierung zu einer vollständigen Abspaltung der TES-Gruppe. Der unsubstituierte Heterocyclus **140c** konnte in 44% Ausbeute isoliert werden und ist damit erstmalig beschrieben (Eintrag 3).^[219] Die 3-Anilinyll- und Pyridin-4-yl-Pyrrolothiazole **140d** und **140e** wurden aus kommerziell erhältlichen Alkinen unter den angegebenen Bedingungen in 69%iger bzw. 40%iger Ausbeute erhalten (Eintrag 4 und 5).

Tabelle 5.23: Synthese von Pyrrolothiazolen **140**.

						
#	149	R ²	157	[%] ^[a]	140	[%] ^[b]
1	149a	 22a	157a	85		140a 66
2	149a	 22b	157b	92		140b 69
3	149a	SiEt ₃ 22c	157c	92		140c 44 ^[c]
4	149a	 22d	157d	66 ^[d]		140d 69
5	149a	 22e HCl	157e	97		140e 40
6	149a	 22f	157f	80		140f 0
7	149a	 22g	157g	92 ^[e]		140g 52 ^[f]

8	149a		157h	65		140h	50 ^[g]
9	149a		157i	30		140i	20 ^[h]
10	149c		157j	53		140j	0
11	149a		157k	72		140k	0 ^[i]

[a] Isolierte Ausbeute. Reaktionen wurden im 1.5 mmol-Maßstab in 15 mL THF durchgeführt. [b] Reaktionen wurden im 0.75 mmol-Maßstab in 4.5 ml NMP durchgeführt. [c] 90°C, 10 min [d] RT, 18 h. [e] 50°C, 24 h. [f] 3.0 Åq. KO^tBu, 90°C, 60 min [g] 90°C, 35 min, Ausbeute bezogen auf das Rohprodukt. [h] Reaktion wurde im 0.25 mmol-Maßstab durchgeführt; 90°C, 30 min [i] Reaktion wurde im 0.75 mmol-Maßstab durchgeführt; 90°C, 10 min.

Das *m*-Phenoylalkin **157f** konnte unter den basischen Bedingungen nicht cyclisiert werden (Eintrag 6): die Deprotonierung der acideren Hydroxy-Funktionalität führt zu einer geladenen Spezies, die einen intramolekularen nukleophilen Angriff verhindert. Für das benzylierte Analogon von **140d**, **140g** war ein Überschuss an Base sowie eine verlängerte Reaktionszeit notwendig um eine vollständige Umsetzung zu erreichen (Eintrag 7). Auch für das entsprechende Aza-Analoge **140h** war eine Reaktionszeit von 35 Minuten notwendig (Eintrag 8). Das Aminopyridinyl-substituierte Derivat **140i** wurde aus dem Boc-geschützten Vorläufer **157i** synthetisiert. Einer Reaktionsdauer von 60 Minuten führte zur vollständigen Abspaltung der Boc-Gruppe im Zielmolekül (Eintrag 9). Die vergleichsweise geringe Ausbeute ist auf die lange und intensive Mikrowellenbestrahlung und auf die damit verbundenen möglichen Zersetzungsreaktionen zurückzuführen. Versuche, das darüber hinaus unsubstituierte 2-Chlor-Derivat **140j** zu synthetisieren führten zu einer Zersetzung des Ausgangsmaterials bzw. der Produkte (Eintrag 10).^[220] Im Falle des Phthalimid-geschützten Aminomethylalkin **157k** konnte selbst bei deutlich verkürzter Reaktionsdauer ebenfalls nur die Zersetzung des Ausgangsmaterials beobachtet werden (Eintrag 11).

Der Mechanismus für den Aufbau des Pyrrolfragments über eine 5-*endo-dig*-Cyclisierung ist in Schema 5.50 dargestellt. Es stellt sich die Frage, ob die Carbamat-Schutzgruppe für die

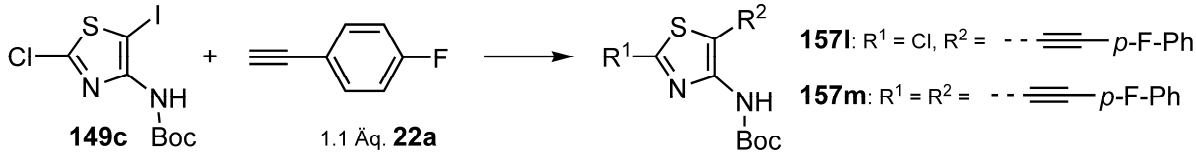
misch induziert wird (**173** zu **174** in Schema 5.50) und nicht bereits auf der Stufe des Amins abläuft.

5.3.3 Variable Synthese von 2-substituierten Pyrrolo[2,3-d]thiazolen

Der 2-Chlor-Substituent sollte ein idealer Ausgangspunkt für verschiedene Substitutionen in dieser Position sein. Da jedoch die Cyclisierung des TES-geschützten Alkins **157j** fehlgeschlagen war, was zu einem in 5-Position unsubstituierten Pyrrolothiazol geführt hätte (siehe Eintrag 10, Tabelle 5.23), sollte ausgehend vom 2-Chlor-Aminothiazol **149c** exemplarisch mit dem stabileren, Aryl-substituierten *p* Fluorphenylacetylen **157a** alkyliert werden. Nach der anschließenden Cyclisierung sollte die erwähnte Derivatisierung in 2-Position erfolgen können.

Obwohl eine deutliche Diskriminierung zwischen den Halogensubstituenten zu erwarten gewesen wäre, zeigte die durchgeführten Reaktionen aufgrund der aktivierten 2-Position im Thiazol keine Regioselektivität zugunsten des gewünschten Alkins **157l** (Tabelle 5.24).

Tabelle 5.24: Syntheseveruche zum mono-alkinylierten Aminothiazol **157l**.

			
#	Bedingungen	Ausbeute 157l [%] ^[a]	157m [%] ^[a]
1	5% Pd(dppf)Cl ₂ , 10% CuI, 3.0 Äq. Cs ₂ CO ₃ THF, 50°C, 8 h	30 ^[b]	17
2	5% Pd(dppf)Cl ₂ , 10% CuI, 3.0 Äq. Cs ₂ CO ₃ THF, RT, 24 h	29	23

[a] Isolierte Ausbeute. [b] Es konnten untrennbare Mischfraktionen erhalten werden, die ca. weitere 5% des Produkts **157l** ausmachten.

Unter den zuvor verwendeten Sonogashira-Bedingungen (siehe Tabelle 5.23) wurde das Iod-Aminothiazol **149c** nach 8 Stunden bei 50°C zwar zu 85% umgesetzt, jedoch entstanden dabei die mono- und disubstituierten Produkte **157l** und **157m** ca. im Verhältnis 2:1 und konnten nach chromatographischer Aufreinigung nur in 30% bzw. 17%iger Ausbeute erhalten werden (Eintrag 1, Tabelle 5.24). Die Absenkung der Reaktionstemperatur bei verlängerter Laufzeit verschlechterte das Verhältnis zu Ungunsten des gewünschten Alkins **157l** (23% **157m**, Eintrag 2).

Sowohl die schlechte Regioselektivität in der Alkinylierungsreaktion als auch die problematische Auftrennung der Produktgemische über Kieselgel-Chromatographie gaben den Anstoß, den Halogensubstituenten erst nach erfolgter Alkinylierung in 2-Position einzuführen.

Zunächst wurden hierfür klassische nicht-kryogene Halogenierungsbedingungen für Thiazole getestet (Tabelle 5.25).^[221,222]

Tabelle 5.25: Syntheseveruche zur Halogenierung von **157a**.

#	Bedingungen	X	Ergebnis
1	1.1-2.8 Äq. NCS, DCE, RT → 60°C, 24 h	Cl	Nebenprodukt
2	1.1 Äq. NIS, DCM, RT, 2 h	I	Nebenprodukt
3	1.1 Äq. NCS, MeCN, RT, 4 h	Cl	Kein Umsatz
4	1.5 Äq. NCS, 1.0 Äq. K ₂ CO ₃ , DCM, RT, 3 h dann 1.0 Äq. KO ^t Bu, MeOH, 40°C	Cl	Kein Umsatz
5	1.0 Äq. NIS, 1.0 Äq. KO ^t Bu, Dioxan, 80°C, 2h	I	Zersetzung
6	CCl ₄ , 1.0 Äq. K ₂ CO ₃ , DCM, RT → Rückfluss, 4 h	Cl	Zersetzung

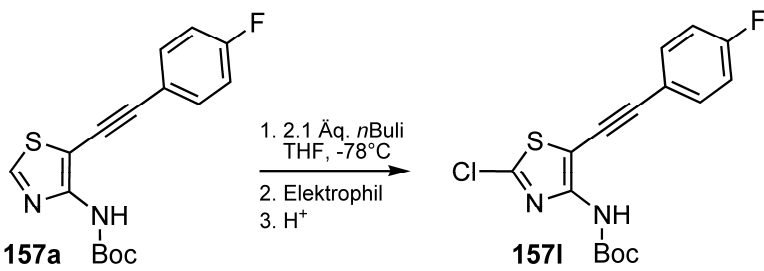
Die Chlorierung unter typischen Bedingungen in Dichlorethan führte bei erhöhter Temperatur zur Bildung von massenspektrometrisch nicht identifizierbaren Nebenprodukten (Eintrag 1). Auch das reaktivere Iodonium-Ion erbrachte ein vergleichbares Ergebnis bei Raumtemperatur (Eintrag 2), wohingegen im polaren Lösungsmittel Acetonitril mit dem weniger starken Chlor-Elektrophil im Vergleich zum Iodonium-Ion keinerlei Reaktion eintrat. (Eintrag 3).^[223]

Auch der Zusatz der stärkeren Base KO^tBu^[221] führte zu keiner Umsetzung bei erhöhter Temperatur (Eintrag 4), bzw. zu Zersetzung unter drastischeren Bedingungen (Eintrag 5 und 6).

Die Chlorierung sollte aufgrund dieser Ergebnisse nach Deprotonierung mit starken Basen bei tiefer Temperatur erfolgen (Tabelle 5.26).^[224] Hierzu wurde das Thiazol **157a** bei -78°C in THF aufgrund der ungeschützten Carbamat-NH-Funktionalität mit einem Überschuss an *n*BuLi deprotoniert und anschließend mit unterschiedlichen Elektrophilen abgefangen. Erste Versuche wurden mit Tetrachlorkohlenstoff als Elektrophil durchgeführt, da dieses zum einen für eine derartige Umsetzung literaturbekannt war,^[224] zum anderen, da die Zugabe direkt ohne weiteres Lösungsmittel erfolgen konnte (Eintrag 1-6). Da nach Zugabe des CCl₄ das Reaktionsgemisch sichtbar eine dunkle Färbung annahm und dünnschichtchromatographisch fest-

stellbare Zersetzungsreaktionen eintraten, sollte sowohl die Reaktionszeit mit dem Elektrophil, als auch dem Abbruch der Reaktion durch Zugabe einer Protonenquelle und der Zeit bis zur direkten säulenchromatographischen Aufarbeitung in weiteren Optimierungsversuchen mehr Bedeutung zukommen. Da die Ammoniumchlorid-Lösung als auch das Wasser einen längeren Auftauprozess bedingten (Eintrag 1-3) wurde Methanol als Protonenquelle eingesetzt (Eintrag 4). Hierdurch konnte die Ausbeute nur geringfügig verbessert werden. Da jedoch auch das bei tiefen Temperaturen noch flüssige Butanol keine deutliche Verbesserung darstellte, wurde zudem das Elektrophil variiert. Mit der Zugabe von NCS in THF bei kontrollierten Reaktionszeiten und der Behandlung mit Butanol sowie direkter zeitnaher chromatographischer Aufarbeitung konnten mittlere bis gute Ausbeuten des 2-Chlor-Thiazols **157l** erhalten werden (Eintrag 7).

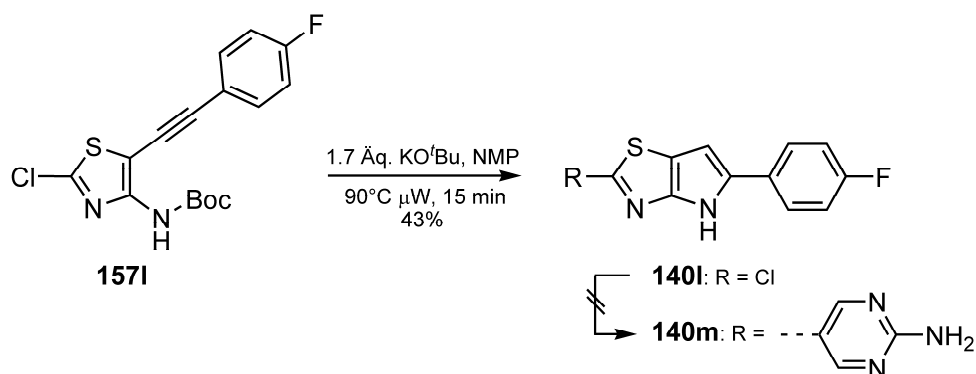
Tabelle 5.26: Optimierung der Chlorierung von **157a**.

				
# ^[a]	Zeit (1. Stufe) [min]	Elektrophil, Zeit [min]	H ⁺	Ausbeute [%] ^[b]
1	15	CCl ₄ , 15	aq. NH ₄ Cl	20
2	5	CCl ₄ , 30	aq. NH ₄ Cl	30
3	15	CCl ₄ , 10	H ₂ O	20
4	15	CCl ₄ , 10	MeOH	37
5	15	CCl ₄ , 10	Butanol	30
6	15	CCl ₄ , 10	Butanol ^[d]	37
7 ^[c]	15	1.0-1.1 Äq. NCS, 15	Butanol ^[d]	55-78

[a] Reaktionen 1-6 wurden im Maßstab von 0.5-1.5 mmol durchgeführt. [b] Isolierte Ausbeute [c] Reaktionen wurde im Maßstab von 1.2-8.2 mmol durchgeführt. [d] Zugabe des Reagenz auf einmal.

Das somit zugängliche 2-Chlor-Thiazol **157l** wurde nun unter den bekannten Bedingungen zum Pyrrolothiazol **140l** in 43%iger Ausbeute cyclisiert (Schema 5.51). Anschließend sollte eine Derivatisierung mit Aryl-Resten in der 2-Position exemplarisch weitere Verbindungen ermöglichen. Eine hierfür eingesetzte Sonogashira-Kreuzkupplung konnte jedoch erst unter harschen Reaktionsbedingungen (150°C μ W, 85 min) Spuren an Umsatz zur ersten Beispielverbindung, dem Amino-pyrimidin **140m** erbringen. Dabei wurde Pd(PPh₃)₄ als Katalysator

verwendet, nachdem mit Pd(dppf)Cl_2 bei längerer Reaktionslaufzeit und erhöhter Temperatur keinerlei Produkt entstanden war.



Schema 5.51: Synthese des 2-Cl-Pyrrolothiazols **140l** und versuchte exemplarische Arylierung zu **140m**.

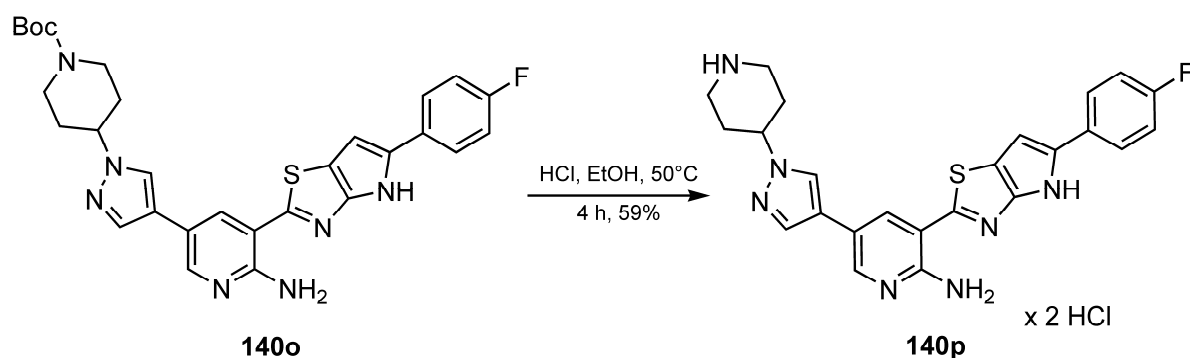
Eine Ursache für das Scheitern der Kupplung kann möglicherweise das Vorliegen einer labilen aromatischen Heteroatom-Wasserstoff-Bindung sein (vgl. Kapitel 5.1.2.3).^[225] Da eine erneute Schützung des Pyrrol-Stickstoffs jedoch unökonomisch erschien und andere Kreuzkupplungen wie z. B. nach Negishi ebenfalls undenkbar waren, wurde die Kreuzkupplung in Anwesenheit des Carbamats auf der Stufe des Aminothiazols **157** durchgeführt. Dies bedingte dann allerdings die jeweils einzelne Cyclisierung der Verbindungen. Die Ergebnisse der Arylierung und Cyclisierung zu den Pyrrolothiazolen **140m-o** sind in Tabelle 5.27 zusammengefasst.

Vom Thiazol **157l** ausgehend konnte unter Standard-Bedingungen eine Suzuki-Kupplung mit anspruchsvollen Boronsäuren bzw. -estern durchgeführt werden. Für eine vollständige Umsetzung waren Reaktionszeiten bis zu 90 Minuten notwendig. Die Amino-Pyridine- bzw. Pyrimidine **157m-o** ließen sich daraufhin mit Ausbeuten von 25-50% isolieren (Eintrag 1-3). Die anschließende Cyclisierung lieferte die Pyrrolothiazole **140m-o** mit einer Ausbeute von 37-65%. Der Aminopyridin-Rest mit Piperidinyl-Pyrazol-Substitution verdeutlicht die Möglichkeiten zur weiteren Substitution der Pyrrolothiazole mit strukturell komplexeren, als Kinase-Inhibitor bekannten Motiven.^[226] Die Boc-Schutzgruppe am sekundären Amin des Piperidinyl-Rests war unter den Reaktionsbedingungen der Cyclisierung stabil und wurde anschließend mit ethanolischer HCl abgespalten, und die Verbindung **140p** direkt als HCl-Salz lyophilisiert (Schema 5.52).

Tabelle 5.27: Exemplarische Synthese von 2-Aryl-Pyrrolothiazolen **140m-o**.

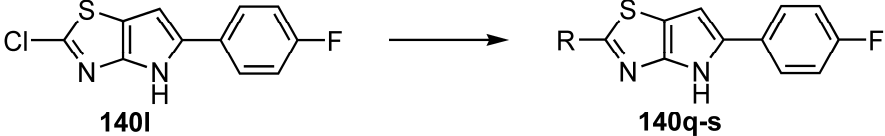
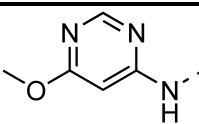
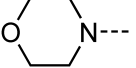
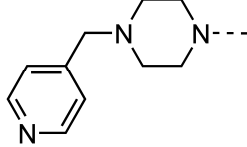
#	Ar	Zeit [h]	157	[%] ^[a]	140	[%] ^[a]
1		44	157m	24 ^[b]	140m	37 ^[c]
2		24	157n	50 ^[b]	140n	47 ^[d]
3		24	157o	25 ^[e]	140o	65 ^[f]

[a] Isolierte Ausbeute. [b] Reaktionen wurden im 2 mmol-Maßstab durchgeführt. [c] Reaktion wurde im 0.25 mmol-Maßstab durchgeführt. [d] Reaktion wurde im 0.5 mmol-Maßstab durchgeführt. [e] Reaktion wurde im 1 mmol-Maßstab durchgeführt. [f] Reaktion wurde im 0.125 mmol-Maßstab durchgeführt bei 90°C, 90 min.

Schema 5.52: Saure Entschützung des Pyrazolo-Piperidins **140o** zu **140p**.

Um eine weitere Möglichkeit der Derivatisierung zu etablieren sollte über die nukleofuge Chlor-Substitution in 2-Position Amine eingeführt werden. Da primäre aromatische Amine auch unter drastischen Bedingungen keine Substitution eingingen (Eintrag 1, Tabelle 5.28),^[227] kamen nukleophilere sekundäre aliphatische Amine zum Einsatz (Eintrag 2 und 3).

Tabelle 5.28: Exemplarische Synthese von 2-Amino-Pyrrolothiazolen.

				
#	Bedingungen	R	140	Ausbeute [%] ^[a]
1	10 Äq. Amin, DIPEA oder KOH, <i>i</i> -PrOH 100-150°C μ W, 2 h		140q	0
2	45 Äq. Morpholin, 130°C μ W, 2 h		140r	91
3	10 Äq. Amin, DIPEA, 130°C μ W, 1 h dann 130°C Δ , 18 h		140s	41 (53) ^[b]

[a] Isolierte Ausbeute. [b] brsm.

Im Falle der Morpholin-Substitution wurde die Reaktion in Substanz ohne Zugabe von Lösungsmittel unter klassischer Mikrowellenbestrahlung durchgeführt. Das Produkt **140r** konnte so nach 2 Stunden bei 130°C mit einer Ausbeute von 91% nach Kieselgelchromatographie isoliert werden. Für die Einführung des Piperazins wurde zudem Hünig Base und Isopropanol als Lösungsmittel zugesetzt. Da die Reaktion nach 2 Stunden nicht beendet war wurde in diesem Fall für weitere 18 Stunden bei 130°C nachgerührt. Das Pyrrolothiazol **140s** konnte daraufhin mit 41% aus der noch nicht vollständig abgelaufenen Reaktion isoliert werden.

Mit der Darstellung der Pyrrolothiazole **140m-s** konnte exemplarisch gezeigt werden, dass interessante und teilweise anspruchsvolle Aryl- und Amin-Substituenten auf einer fortgeschrittenen bzw. letzten Synthesestufe in die 2-Position des „Scaffolds“ eingebracht werden können. Die Verbindungen wurden anschließend im „Profiling“ auf ihre Aktivität gegenüber Kinasen geprüft (*vide infra*, Kapitel 5.3.6).

5.3.4 Synthese von 6-substituierten Pyrrolothiazolen

Um weitere Substituenten in der 6-Position des Pyrrolo[2,3-*d*]thiazols einzuführen, wurde eine Methodik zum Aufbau des Pyrrol-Rings adaptiert, die für die Synthese von Thieno[2,3-*b*]pyrrolen von Gronowitz *et al.* publiziert ist.^[228] In dieser wird nach Allylierung des Amino-thiazols eine Palladium-katalysierte 5-*exo*-Heck-Reaktion durchgeführt, dessen Produkt zum Pyrrol-annelierten Heterocyclus umlagert (vgl. Schema 5.47, Seite 99).

Zur beispielhaften Synthese der 6-Benzyl-substituierten Pyrrolothiazole **140t-u** wurde ausgehend vom Iod-Aminothiazol **149a** und **149b** mit Cinnamylbromid allyliert und das Intermediat **150** direkt ohne weiteren Aufreinigungsschritt mit Pd(OAc)₂ und Triphenylphosphin zur Heck-Reaktion gebracht (Tabelle 5.29, Eintrag 1 und 2). Die Base Cäsiumcarbonat sowie DMF als Lösungsmittel sind dabei für beide Reaktionsschritte gleichwohl einsetzbar.^[228]

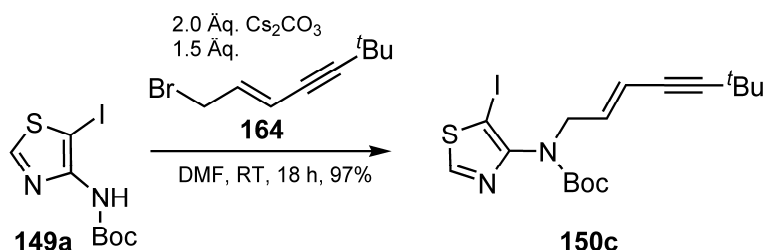
Tabelle 5.29: Synthese von 6-substituierten Pyrrolothiazolen **140t-u** über 5-*exo*-Heck-Reaktion.

#	149	R ¹	3. Stufe	140	Ausbeute [%] ^[a]
1	149a	H	5 h, 100°C	140t	49
2	149b	Pyridin-4-yl	19 h, 50°C	140u	53

[a] Isolierte Ausbeute. Anteil an dehalogeniertem **150a-b** nicht bestimmt.

Da sich bei dieser Reaktion bereits eine Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zeigte, wurde das Produktgemisch roh auf Kieselgel aufgezogen und im Vakuum über mehrere Stunden erhitzt um eine einheitliche Entschützung zu erzielen (Eintrag 1 und 2). Nach Kieselgelchromatographie konnten die 6-Benzyl-Pyrrolothiazole **140t** und **140u** in 49%iger bzw. 53%iger Ausbeute aus dieser Ein-Topf-Synthese isoliert werden.

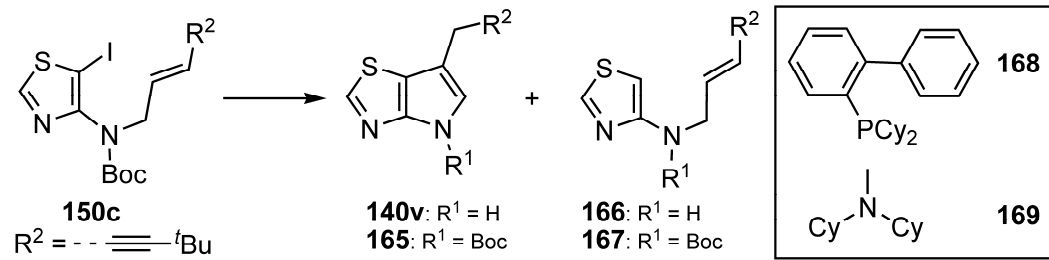
Um eine weiterführende Derivatisierung zu biologisch interessanten Heterocyclen ausgehend von einem Alkin zu ermöglichen, wurde der entsprechende Versuch auch mit dem käuflichen *tert*-Butyl-Alkynyl-Allylbromid **164** durchgeführt. Die Allyl-Verbindung wurde in diesem Fall in 97%iger Ausbeute isoliert (Schema 5.53).



Schema 5.53: Synthese des Alkynyl-Allyl-Aminothiazols **150c**.

Da die Reaktion mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und Triphenylphosphin als Ligand in diesem Fall jedoch nur Spuren an Umsetzung zum Heck-Produkt **140v** sowie größere Mengen an dehalogeniertem Edukt lieferte (**166**, Eintrag 1, Tabelle 5.30), wurden unterschiedliche^[229] Cyclisierungsbedingungen getestet (Tabelle 5.30). Unklar ist hierbei, warum das vermeintlich elektronenreichere Alkin-substituierte Olefin **150c** unter den zuvor erfolgreich eingesetzten Bedingungen (Tabelle 5.29) weniger Umsatz und eine vermehrte Dehalogenierung als Nebenreaktion aufwies.

Tabelle 5.30: Optimierung der Synthese von **140v**.



#	Bedingungen	Ausbeute [%] 140v	165	166	167
1	5 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 10% PPh_3 , 4.0 Äq. Cs_2CO_3 DMF, 100°C, 4 h	Spuren ^[b]	n. b.	~40 ^[b]	n. b.
2	5 mol% $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 4.0 Äq. Cs_2CO_3 , DMF 100°C, 18 h	Spuren ^[b]	n. b.	~50 ^[b]	Spuren ^[b]
3	1.5 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 3 mol% $\text{P}^t\text{Bu} \cdot \text{HBF}_4$, 2.0 Äq. 169 , DMF, 130°C, 18 h ^[c]	20 ^[a]	12 ^[a]	20 ^[a]	n. b.
4	s. o. 16 h dann 2mL TFA, RT, 1 h ^[d]	12 ^[a]	0	~25 ^[b]	n. b.
5	3 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 6 mol% (o-Biphenyl)- PCy_2 168 , 2.0 Äq. 169 , DMF, 150°C, 16 h ^[d]	47 ^[a]	5 ^[a]	4 ^[a]	n. b.

[a] Isolierte Ausbeute. [b] Mittels HPLC-MS bestimmt. [c] Versuch wurde im 1 mmol-Maßstab durchgeführt. [d] Versuch wurde im 4.7 mmol-Maßstab durchgeführt.

Zunächst wurde ein zweizähniger, elektronisch vergleichbarer Phosphinligand getestet, um sowohl einen kationischen Ablauf des Heck-Mechanismus und eine stabilere Koordination des Palladiums zu fördern, um die Dehalogenierung zu minimieren, aber auch um mit dem System ggf. *in-situ* eine Larock-Reaktion anzuschließen (Eintrag 2). Jedoch konnte unter diesen Bedingungen neben einer massiven Dehalogenierung nur Spuren des gewünschten Produkts detektiert werden. Daraufhin wurde ein $\text{Pd}(0)$ -System nach Fu *et al.* getestet, welches für milde intramolekulare Heck-Reaktionen entwickelt wurde ($\text{Pd}/\text{P}^t\text{Bu}_3$, Eintrag 3).^[230] Das hierbei verwendete, deutlich elektronenreichere tri-*tert*-Butyl-Phosphin wurde aufgrund der hohen Oxidationsempfindlichkeit als Tetrafluoroborat eingesetzt. Als Base kam *N,N*-Dicyclohexylmethylamin **169** zum Einsatz. Zwar konnten unter diesen Bedingungen 20% des gewünschten Produkts erhalten werden (Eintrag 3), jedoch erbrachte eine in größerem Maßstab durchgeführte Reaktion nach zusätzlicher Abspaltung der Boc-Schutzgruppe im Produktge-

misch (mit TFA) eine deutlich geringere Ausbeute (Eintrag 4). Die Dehalogenierung war bei diesen Reaktionen weiterhin vergleichsweise von hohem und untragbarem Ausmaß. Hierzu ist anzumerken, dass tendenziell mit einem elektronenreicheren Liganden eine verbesserte oxidative Insertion erreicht wird, die dann evtl. eine vermehrte dehalogenierende Nebenreaktion ermöglicht (siehe auch Kapitel 5.1.2.3, Seite 57).

Erst unter Einsatz des sterisch anspruchsvollen *o*-Biphenyl-Dicyclohexyl-Phosphin-Ligands **168** (Cy₂-Johnphos) sowie Pd₂(dba)₃ und einer Temperatur von 150°C über 16 Stunden konnte das entschützte Produkt **140v** in 47%iger Ausbeute isoliert werden (Eintrag 5).

Mit dem nun zugänglichen Alkin **140v** wurden exemplarisch weitere Umsetzungen durchgeführt: die mit dem sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Rest substituierte Dreifachbindung erschien für regioselektive (Aza)-Indol-Synthesen nach Larock bestens geeignet (Tabelle 5.31).

Tabelle 5.31: Larock-Synthesen zu Methylen-verbrückten (Aza)Indol-Pyrrolothiazolen **140w-x**.

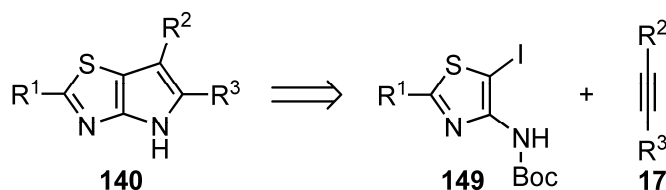
#	<i>o</i> -IAP/ <i>o</i> -IA ^[a]	Zeit [h]	R	X	140	Ausbeute [%] ^[b]
1	40a	19	H	N	140w	51
2	35f	38	CO ₂ Me	C	140x	90

[a] *O*-Iodaminopyridin bzw. *o*-Iodanilin. [b] Isolierte Ausbeute.

Aus dem Alkin **140v** konnte so in der in Eintrag 1, Tabelle 5.31 gezeigten Larock-Reaktion das 7-Azaindol-substituierte, methylenverbrückte Pyrrolothiazol **140w** in 51%iger Ausbeute dargestellt werden. Das Methylester-substituierte Indol **140x** war in 90%iger Ausbeute zugänglich (Eintrag 2). Die gute Ausbeute von 51% des Azaindols **140w** bestätigt den Einfluss der Substituenten am Alkin: in der entsprechenden Synthese mit dem Diphenylacetylen **17b** konnten nur 5% isoliert werden (vergleiche Tabelle 5.2, Seite 40). Das *tert*-Butyl- bzw. Methylen-substituierte Alkin **140v** ist offensichtlich ein deutlich weniger gehindertes Substrat im Vergleich zur Diaryl-Substitution in **17b**, und zudem vergleichsweise elektronenreicher.

5.3.5 Syntheseversuche zu Pyrrolothiazolen über Larock-Reaktion

Wie zu Beginn des Kapitels in Aussicht gestellt, sollte der Pyrrol-Ring der neuartigen Pyrrol-annelierten Heterocyclen auch über Synthesemethoden nach Larock aufgebaut werden (vgl. Schema 5.44). Hierdurch wäre eine gleichzeitige Substitution in 5- und 6-Position möglich (Schema 5.54).



Schema 5.54: Geplante Synthese von Pyrrolo[2,3-d]thiazolen **140** über Larock-Synthesen.

Bislang war in der Literatur nur ein Beispiel für die Synthese eines Thieno[3,2-*b*]pyrrols über Larock-Chemie bekannt.^[113] In diesem Beispiel wurde eine Boc-Schutzgruppe am Amino-thiophen verwendet, was deren Einsetzbarkeit in einer solchen Umsetzung bestätigt.^[231]

Die ersten Versuche zur Synthese von Pyrrolothiazolen über eine derartige Methodik sind in Tabelle 5.32 aufgeführt.

Tabelle 5.32: Syntheseversuche zu Pyrrolo[2,3-d]thiazolen über Larock-Synthesen.

#	Bedingungen	R ¹	R ²	140	Ausbeute [%]
1	5 mol% Pd(OAc) ₂ , 10 mol% PPh ₃ 5.0 Äq. Na ₂ CO ₃ , DMF, 100°C, 18 h ^[a]	Ph	Ph	140y	0
2	10 mol% Pd(dppf)Cl ₂ , 1.5 Äq. LiCl 4.0 Äq. Na ₂ CO ₃ , DMF, 110-140°C, 21 h	TES		140z	Spuren ^[b]

[a] Anschließend Zugabe von Pd(dppf)Cl₂ und LiCl und Reaktion für 4 h bei 110°C. [b] Es konnte ein Gemisch unidentifizierter Substanzen erhalten werden, dessen Untersuchung jedoch auf Spuren von **140z** hindeutete.

Die Reaktionsbedingungen für die in Eintrag 1 aufgeführte Synthese sind in der Literatur als erfolgreich für die Synthese des o. g. Thieno[3,2-*b*]pyrrols berichtet worden.^[113] Jedoch konnte unter der Pd(II)-Acetat/PPh₃-Katalyse in diesem Fall keinerlei Umsatz erzielt werden. Auch

die in dieser Reaktion anschließend durchgeführte Zugabe von Pd(dppf)Cl₂ in Kombination mit LiCl, was die Verwendung des in dieser Arbeit mehrfach bestätigten Katalysatorsystems bedeutete, erbrachte keinen Umsatz.

Mit dem TES-substituierten Alkin **66b** und einer erhöhten Temperatur konnte zwar der vollständige Umsatz des Iodaminothiazols **149a** massenspektrometrisch beobachtet werden, jedoch entstand ein untrennbares Gemisch verschiedener Produkte. Dessen ¹H-NMR und massenspektrometrische Untersuchung deutete gleichwohl auf das Entstehen des gewünschten, ungeschützten Produkts **140z** hin.*

Die Ergebnisse dieser Syntheseveruche zu Pyrrolothiazolen über einen Larock-artigen Aufbau des Pyrrol-Rings sind ein erster Hinweis darauf, dass eine derartige Synthese prinzipiell möglich sein könnte. Jedoch ist auf diesem Gebiet eine umfangreiche Optimierung des Reaktionssystems, sowie die in den Substraten verwendeten Schutzgruppen notwendig, um geeignete Bedingungen zu finden (siehe auch Kapitel 6).

5.3.6 Pyrrolothiazole als neuartige Template für Kinase-Inhibitoren

5.3.6.1 Bestätigung als bevorzugtes Strukturelement

Die in Kapitel 5.3.2.2, 5.3.3 und 5.3.4 beschriebenen, neuartigen Pyrrolo[2,3-*d*]thiazole **140** sollten auf ihre mögliche inhibitorische Aktivität gegenüber Kinasen geprüft werden. Hierdurch sollte sowohl das Pyrrolothiazol mit seinem Akzeptor-Donor-Motiv als bevorzugtes Strukturelement (vgl. Kapitel 2.4) bestätigt werden, als auch möglicherweise ein Nutzen des Heterocyclus als Selektivitäts-vermittelndes Element an bekannten wirksamen Systemen, wie z. B. der 7-Azaindole oder der Aminopyridine erreicht werden. Die Ergebnisse des „Profiling“, der enzymatischen Testung gegenüber einer Vielzahl von Kinasen, die vom DSTT durchgeführt wurde, sind in Abbildung 5.11 dargestellt, und die beschriebenen Verbindungen in Tabelle 5.33 noch einmal zusammengefasst.

Überraschenderweise hemmen die Pyrrolothiazole bereits bei einer Inhibitor-Konzentration von 1 µM eine Vielzahl unterschiedlicher Kinasen mit teilweise guten bis sehr guten prozentualen Inhibitionswerten von bis zu 99% gegenüber der Kontrolle. Die teilweise verhältnismäßig kleinen Molekulargewichte von rund 200-300 Da und die einfachen Substitutionen am

* Das ¹H-NMR deutete mit einem Signal bei 11.56 ppm, sowie weiteren plausiblen Signalen im Aromatenbereich auf die Entstehung des Pyrrol-annelierten Heterocyclus hin.

Pyrrolothiazol-Scaffold legen nahe, dass die unerwartet hohe Aktivität mancher Beispielverbindungen gegenüber den Kinase-Enzymen hauptsächlich vom Scaffold selber ausgeht.

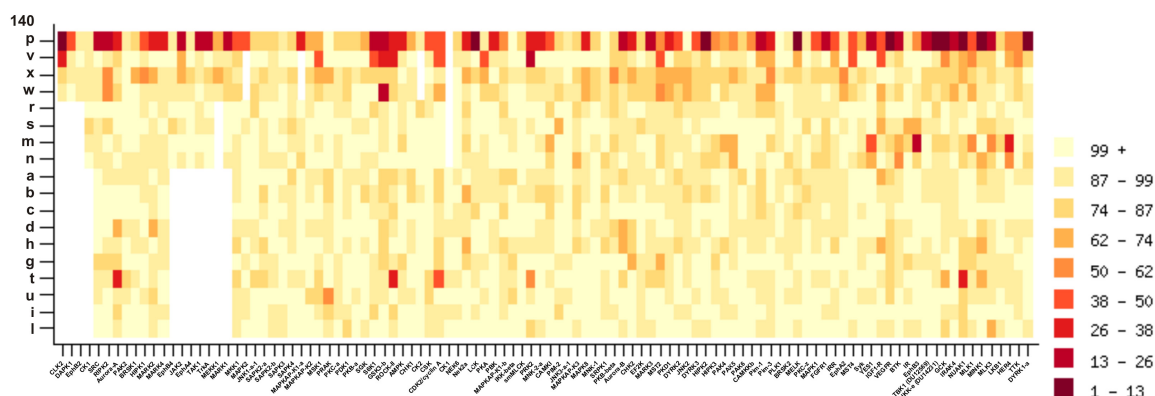
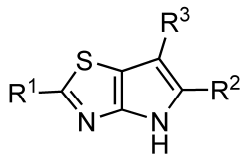
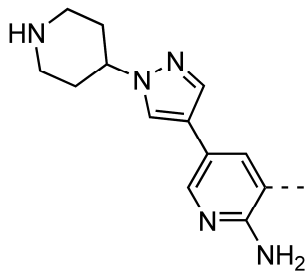
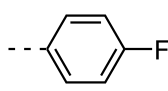
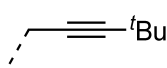
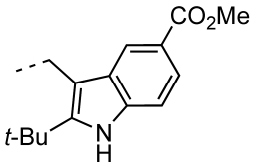
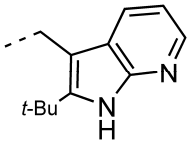
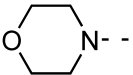

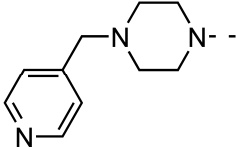
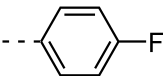
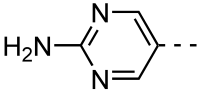
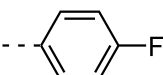
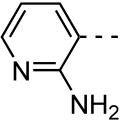

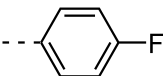
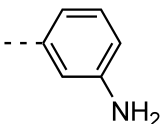
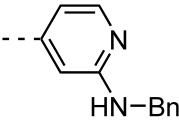
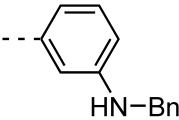
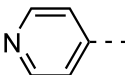
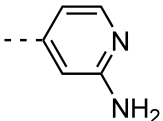



Abbildung 5.11: Selektivitätsprofil ausgewählter Pyrrolothiazole **140** (vergrößerte Darstellung im Anhang). Die verbleibenden Kinase-Aktivitäten bei einer Inhibitorkonzentration von 1 μ M sind als „Heatmap“ dargestellt. Dunkelrot entspricht hierbei einer fast vollständigen Hemmung von 87-99%. Bestimmt durch das DSTT gegenüber 106 Kinasen (STK und RTK).

Auf die wichtigsten Vertreter soll daher an dieser Stelle näher eingegangen werden: Das Thiazol **140p** zeigt eine starke Inhibition verschiedenster Kinasen (Abbildung 5.11, oben). Dies ist auf das hochaktive Piperidinyl-pyrazolyl-aminopyridin zurückzuführen.^[232] In diesem Fall scheint das Pyrrolothiazol keinen Einfluss auf die Selektivität der Verbindung auszuüben.

Tabelle 5.33: Zusammenfassung der in Abbildung 5.11 erwähnten Pyrrolothiazole **140**.

<div style="text-align: center;">  140 </div>				
#	140	R ¹	R ²	R ³
1	140p			H
2	140v	H	H	

3	140x	H	H	
4	140w	H	H	
5	140r			H
6	140s			H
7	140m			H
8	140n			H
9	140a	H		H
10	140b	H	Bn	H
11	140c	H	H	H
12	140d	H		H
13	140h	H		H
14	140g	H		H
15	140t	H	H	Bn
16	140u		H	Bn
17	140i	H		H
18	140l	Cl		H

Unter den 6-substituierten Pyrrolothiazolen fallen die Derivate **140v**, **140w** und **140s** auf. Das mit dem *tert*-Butyl-Acetylen substituierte Pyrrolothiazol **140v** kann die Funktion mehrerer Kinasen um ca. 60-90% herabsetzen (z. B. verbleibende Aktivität der Kinasen von 17% bei PRK2). Zudem konnte für diese Verbindung in Tests, die durch die Firma Merck Serono durchgeführt wurden auch eine Hemmung der FA-Kinase (FAK) mit einem gemessenen IC_{50} von 3.9 μ M gefunden werden (siehe auch Kapitel 5.3.6.2). Das Methylen-verbrückte, Indol-Pyrrolothiazol **140x** zeigt hingegen schwächere prozentuale Inhibitionen von bis zu ca. 70%. Auffallend ist, dass das entsprechende 7-Azaindol-Derivat **140w** nur eine Kinase wirksam hemmt, GSK3- β mit 78%: selbst mit dem Selektivitäts-vermittelnden, sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Substituenten in 2-Position des 7-Azaindols wäre eine breitere Inhibition zu erwarten gewesen (vgl. Kapitel 5.1.5).^[226] Eine Ursache für die hohe Selektivität kann der Pyrrolo[2,3-*d*]thiazol-Substituent sein. Dies bekräftigt die Strategie, den Heterocyclus auch an einem bekannten Scaffold als Selektivitäts-vermittelndes Element und auch hinsichtlich seiner Neuheit aus patentrechtlicher Sicht einzubringen. Aufgrund der Ähnlichkeit des Akzeptor-Donor-Motivs im 7-Azaindol bzw. Pyrrolothiazol, welche z. B. durch das molekulare elektrostatische Potential ausgedrückt werden kann (Abbildung 5.12), ist es nicht auszuschließen, dass essentielle Wechselwirkungen des Inhibitors **140w** mit dem Protein nicht über das 7-Azaindol, sondern über das Pyrrolothiazol ausgeübt werden.

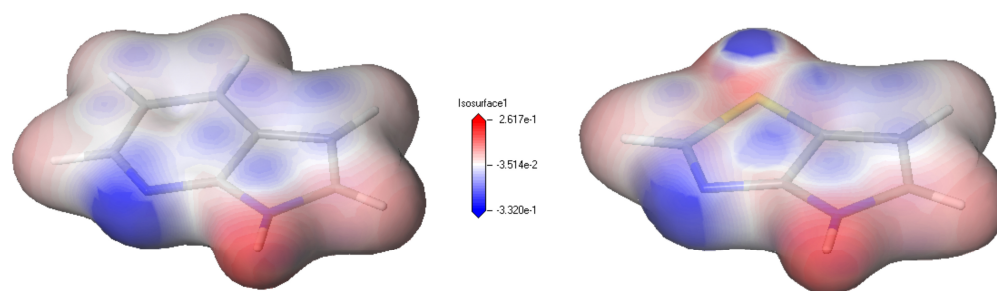


Abbildung 5.12: Vergleich des molekularen, elektrostatischen Potentials (MEP) auf der Elektronen-Dichte-Oberfläche des 7-Azaindols (links), sowie des Pyrrolothiazol-Scaffolds (rechts). Elektronenreichere Areale sind blau, elektronenärmere Bereiche rot dargestellt. Semiempirisch berechnet (Methode: AM1) mit Materials Studio 2.2.1 unter Verwendung von VAMP 8.1.

Auch das 6-substituierte Derivat **140s** zeigt eine Hemmung mehrerer Kinasen im DSTT-„Screening“, teilweise über 50% (z. B. verbleibende Aktivität der Kinasen von 36% bei Rock-II, 41% CDK1 und 27% Nuak1, bei 1 μ M InhibitorKonzentration). Für das 2-*H*-6-Benzyl-Derivat **140s** konnte darüber hinaus auch eine IC_{50} gegenüber der FAK-Kinase von

3.0 μM gemessen werden.^[233] Das 2-Pyridinyl-6-Benzyl-Derivat **140t** zeigt dagegen weniger Hemmwirkungen (z. B. 50% Inhibition von PRAK).

Die in 6-Position unsubstituierten Derivate **140m** und **140n**, die in 2-Position einen Amino-pyridinyl- bzw. Amino-pyrimidinyl-Substituenten tragen zeigen hingegen eine Hemmwirkung gegenüber einzelnen Kinasen, z. B. hemmt **140m** den EphB3-Rezeptor mit 85% gegenüber der Kontrolle.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die teilweise guten bis sehr guten Kinase-Inhibitionen, die gegenüber unterschiedlichsten Enzymen im „Profiling“ bereits bei einer niedrigen Inhibitorkonzentration feststellbar waren, die Pyrrolo[2,3-*d*]thiazole als neuartiges Scaffold bestätigen. Einen detaillierteren Einblick auf die mögliche Wechselwirkung des Scaffolds mit dem Protein sollte daraufhin über eine Kristallstruktur-Analyse erhalten werden, welche im folgenden Kapitel diskutiert wird.

5.3.6.2 Bestätigung des Scaffolds durch Cokristall-Strukturanalyse

Um die möglichen Wechselwirkungen des Pyrrolo[2,3-*d*]thiazol-Scaffolds mit Kinase-Proteinen zu untersuchen und um die Bedeutung für den Einsatz als Kinase-Inhibitor-Grundstruktur zu bestätigen sollte eine Röntgenstrukturanalyse eines Cokristalls durchgeführt werden. Da die Verbindung **140v** u. a. gegenüber FAK eine mikromolare Aktivität zeigte (vgl. Kapitel 5.3.6.1) und Cokristall-Strukturanalysen dieser Kinase mittels Röntgenstreuung zu diesem Zeitpunkt durch die Firma Merck Serono durchgeführt wurden, sollte dies anhand dieser Beispielverbindung geschehen.

Die Röntgenstruktur mit einer Auflösung von 1.8Å in Abbildung 5.13 zeigt, dass das Pyrrolothiazol in der ATP-Tasche bindet und eine Wechselwirkung mit der Hinge-Region eingeht. Damit ist das neuartige Scaffold mit seinem Akzeptor-Donor-Motiv als bevorzugtes Strukturelement (vgl. Kapitel 2.4 und 3) bestätigt. Die NH-Funktionalität des Pyrrols zeigt eine Wasserstoffbrückenbindung mit der Carbonyl-Funktion der gk+1-Aminosäure (Glu500), wohingegen das amidische NH der gk+3-Aminosäure (Cys502) eine Wechselwirkung mit dem Thiazol-Stickstoff eingeht (vgl. Abbildung 1.4, S. 6 und Abbildung 1.5, S. 7). Die terminale Methyl-Gruppe der Gatekeeper-Aminosäure Met499 ist in diesem Bindungsmodus in Richtung des Inhibitors orientiert und geht lipophile Wechselwirkungen mit der benzyllischen Methylen-Einheit sowie mit der Thiazol-2-*H*-Funktionalität ein (siehe Kasten in Abbildung 5.13). Der Alkin-Substituent zeigt in Richtung der Öffnung der ATP-Tasche und ermöglicht so unpolare Wechselwirkungen mit Val436 des "P-Loops" (in Abbildung 5.13 nicht gezeigt) und Leu553.

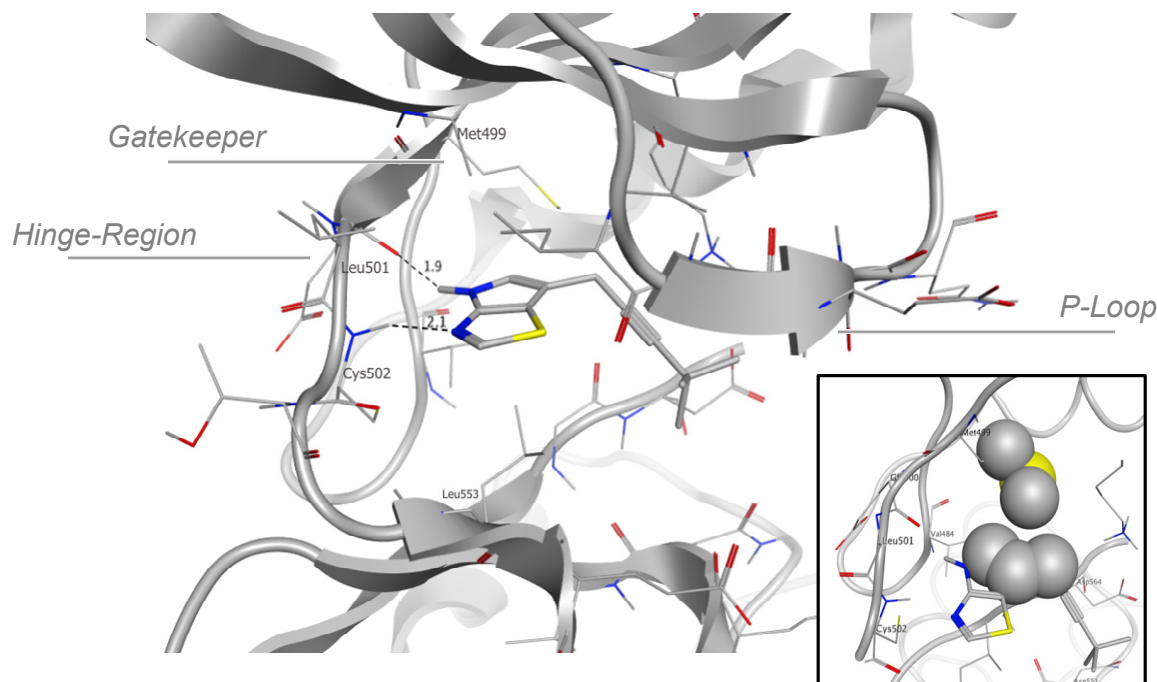


Abbildung 5.13: Ribbon-Darstellung der ATP-Bindungstasche des Cokristalls der Verbindung **140v** mit dem FAK-Protein.^[234] Oberhalb der Tasche ist die N-terminale Domäne teilweise abgebildet. Die Selektivitätstasche ist unbesetzt und wird von der „Gatekeeper“-Aminosäure Met499 flankiert. Rechts unten: die unpolaren Wechselwirkungen zwischen Met499 und dem Inhibitor sind durch sphärische Darstellung der lipophilen Oberflächen verdeutlicht.

Interessanterweise wurde in der asymmetrischen Einheit, die aus zwei Protein-Untereinheiten besteht, ein weiterer Bindungsmodus des Pyrrolo[2,3-*d*]thiazols **140v** an das Protein beobachtet. Dies deutet möglicherweise auf einen Bindungsmodus mit ähnlicher Bindungsenergie hin. Er ist in Abbildung 5.14 dargestellt.

In diesem Bindungsmodus geht der Thiazol-Stickstoff die gleiche Wechselwirkung mit der NH-Funktionalität der gk+3-Aminosäure Cys502 ein, das Pyrrolothiazol liegt jedoch ca. 180° um diese Wechselwirkungsachse gedreht vor. Dadurch ergibt sich eine schwache Wechselwirkung des Pyrrol-NHs mit der Carbonylfunktion des o. g. Cysteins (gk+3). Der Alkin-Substituent zeigt auch hier in Richtung der Taschenöffnung. Die Gatekeeper-Aminosäure Met499 ist in diesem Fall in Richtung der Selektivitätstasche orientiert.

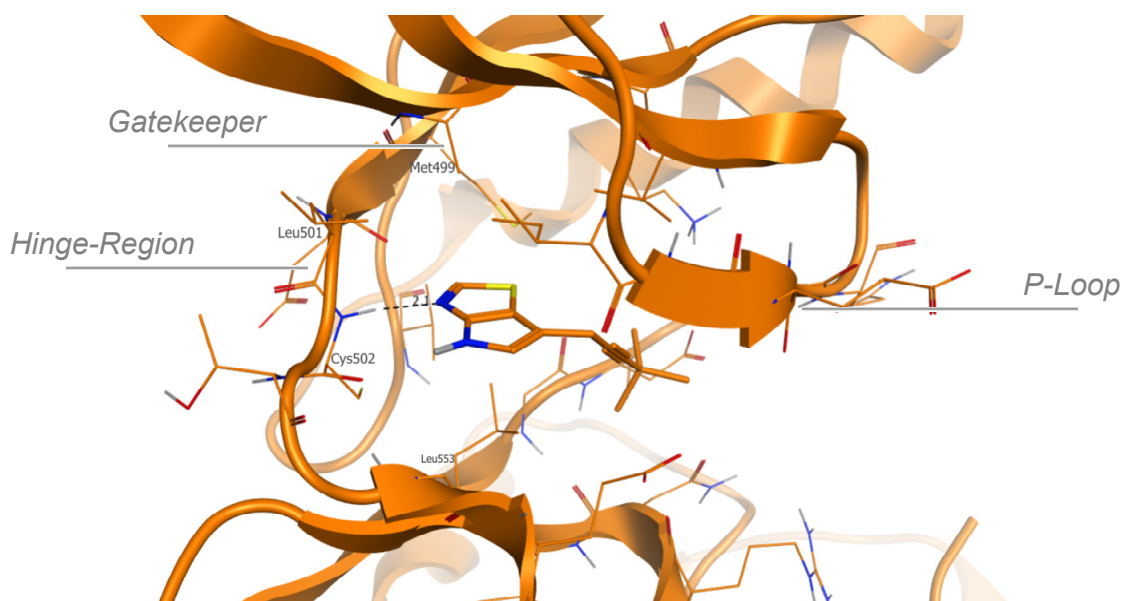


Abbildung 5.14: Ribbon-Darstellung der ATP-Bindungstasche des Cokristalls der Verbindung **140v** mit dem FAK-Protein (2. Bindungsmodus). Vgl. Abbildung 5.13.^[234]

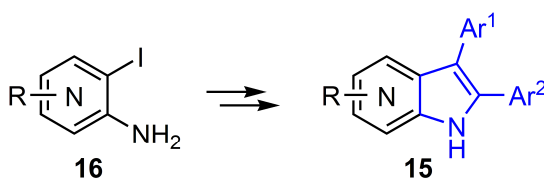
Die zwei ähnlichen, antizipierten (vgl. **3** in Abbildung 2.5, S. 24) Bindungsmodi der Verbindung **140v** in konservierten Bereichen der ATP-Tasche der FA-Kinase legen nahe, dass das hiermit erstmalig als Kinase-Inhibitor bewiesene Scaffold mittels strukturbasierter Methoden (vgl. Kapitel 2.4) auf andere Kinasen übertragbar sein sollte. Ein geeigneter Anknüpfungspunkt zur Entwicklung selektiver und hochwirksamer Kinaseinhibitoren sind mögliche Substituenten in 6-Position, die durch eine benzyliche Position ausreichende konformative Flexibilität erhalten. Speziell der zweite Bindungsmodus deutet auch auf die Möglichkeit hin, die Benzyl- und auch die 2-Position des Thiazols für eine Substitution in Richtung der Selektivitätstasche zu nutzen.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Entdeckung und Entwicklung neuartiger Kinaseinhibitoren steht insbesondere für eine moderne und zielgerichtete Tumorbehandlung im Fokus aktueller akademischer und industrieller Forschung.^[10] Um neue Grundstrukturen für Kinasehemmstoffe zu finden sollten im Rahmen dieser Arbeit Ligand-basierte Ansätze auf der Basis von „privilegierten Motiven“^[95] und „bevorzugten Strukturen“^[99] eingesetzt werden, um neuartige Pyrrol-annelierte Heterocyclen mit bislang unbekanntem Substitutionsmuster effektiv darzustellen.

Im Wesentlichen wurden folgende Ziele erreicht:

1. Für die Synthese von elektronenarmen 2,3-Diaryl-Azaindolen wurden zwei verschiedene Syntheserouten etabliert, um einen variablen Zugang zu Aryl-Substituenten in der 2- und 3-Position zu erhalten. Bei der hierfür u. a. eingesetzten Larock-Chemie wurden sterische und elektronische Ansprüche an das *o*-Iodaminopyridin geprüft und hieraus eine Schutzgruppenstrategie abgeleitet (siehe auch Kapitel 5.1).



Schema 6.1: Realisierte 2,3-Diaryl-(Aza-)Indolstruktur **15**. Es wurden unterschiedliche 4-, 5-, und 7-Azaindole, sowie Indole synthetisiert.

Dadurch konnten elektronenarme Azaindole mit 2,3-Diaryl-Substitution synthetisiert werden, die mit bisher bekannten Synthesemethoden unzugänglich waren.

2. Mit Hilfe dieser variablen Synthesestrategie konnte darüber hinaus eine Serie von bislang unbeschriebenen 4-Azaindolen synthetisiert werden, sowie Struktur-Aktivitätsbeziehungen hinsichtlich ihres entscheidenden Strukturmotivs, der 2,3-Diarylsubstitution mit der p38- und c-Met-Kinase abgeleitet werden. Hieraus gingen potente und hochselektive (Dual-)Inhibitoren der p38- und c-Met-Kinase hervor (Abbildung 6.1, siehe auch Kapitel 5.1.3).

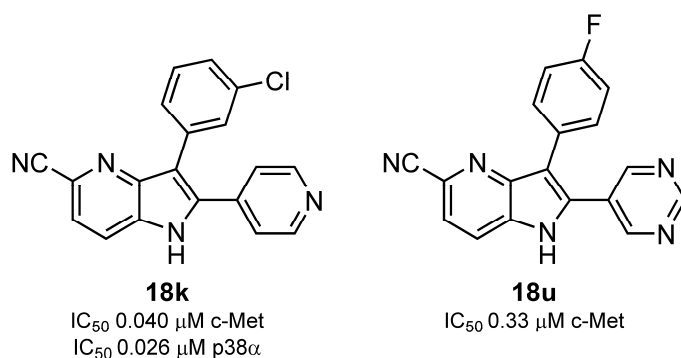


Abbildung 6.1: In Kapitel 5.1.3 beschriebene Kinaseinhibitoren.

Anhand des Inhibitors **18k** konnte daraufhin die exemplarische Nutzung der Cyano-Gruppe zur Darstellung weiterer Verbindungen mit verbessertem Löslichkeitsprofil aufgezeigt werden (Schema 5.30, S. 79, siehe auch Kapitel 5.1.3.5).

3. Die Azaindol-Synthesestrategie nach Larock *et al.*^[109] wurde in einem weiteren, unabhängigen 7-Azaindolprojekt eingesetzt. Hierbei konnte eine neue und effiziente Synthese des Multikinaseinhibitors **MSC2213007** erreicht werden, die unter Berücksichtigung der vorangegangenen Studien eine Derivatisierung in 4-, 5-, und 6-Position ermöglicht (siehe auch Kapitel 5.1.5).

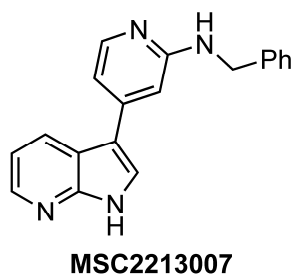


Abbildung 6.2: Über Larock-Strategie realisierter Multikinaseinhibitor **MSC2213007**.

4. Im Rahmen eines Anwendungsprojekts konnte die Larock-Indol-Synthesestrategie darüber hinaus zur racemischen Darstellung eines strukturell völlig neuartigen Methio-

nin-Aminopeptidase-2 Metalloprotease-Inhibitors **126a** mit submikromolarer Aktivität genutzt werden, der eine interessante Leitstruktur für weitere Entwicklung auf diesem Gebiet ist (Abbildung 6.3, siehe auch Kapitel 5.2).

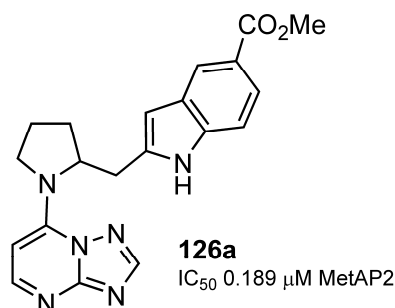
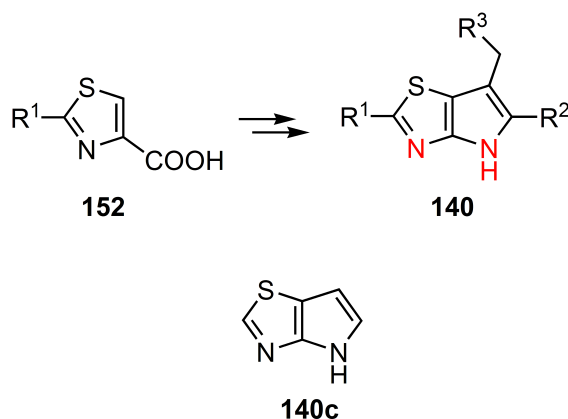


Abbildung 6.3: Neue MetAP-2 Leitstruktur **126a**.

5. Im zweiten Teil der Arbeit wurde ein neuer synthetischer Zugang zu einem weiteren Pyrrol-annelierten Heterocyclus etabliert: für zuvor unbekannte, in 2-, 5-, und 6-Position variabel substituierte Pyrrolo[2,3-*d*]thiazole konnten neue und effiziente Synthesemethoden entwickelt werden (Schema 6.2, siehe auch Kapitel 5.3). Unter anderem ermöglicht die Synthesestrategie auch den erstmaligen Zugang zum unsubstituierten Pyrrolothiazol **140c**.^[219]



Schema 6.2: Als Kinaseinhibitor-Scaffold bestätigte Struktur der Pyrrolo[2,3-*d*]thiazole **140**. Das unsubstituierte Pyrrolothiazol **140c** konnte erstmalig dargestellt werden.

Diese Substanzklasse erfüllt das zugrundeliegende Konzept eines „bevorzugten Strukturelements“: das Scaffold konnte als hochaktive, neuartige Struktur im Bereich der Kinaseinhibitoren sowohl über „Profiling“ als auch über die Kristallstrukturanalyse eines Cokristalls bestätigt werden (siehe auch Kapitel 5.3.6.2).

Die vorliegende Arbeit hat das Verständnis von „privilegierten Motiven“ verbessert sowie den Zugang zu *ortho*-Diaryl-substituierten, Pyrrol-annelierten Heterocyclen erweitert. Die darüber hinaus entwickelte, einfache Synthese von neuartigen Pyrrolothiazolen, ermöglicht den Zugang zu einem „bevorzugten Strukturelement“ in Kombination mit einem Pyrrol-annelierten Ringsystem. Da dieses als wirksames Kinaseinhibitor-Templat identifiziert wurde, erscheint es lohnenswert, die Pyrrolothiazole als Grundlage für weitere Forschung zu nutzen. Folgende Themen sollten dabei in Betracht gezogen werden:

1. Auf Basis der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Beispiele erscheint vor allem die Synthese analoger Pyrrolo[2,3-*d*]thiazole mit Substituenten in der 6-Position aussichtsreich: hierdurch sind allgemein gegenüber Kinasen aktive Verbindungen zu erwarten. Auch für gezielte „Hit-to-Lead“-Studien im Falle des selektiven GSK3 β -Inhibitors **140w** (siehe Abbildung 5.11, S. 118) sowie erste SAR-Studien für die Entwicklung einer Leitstruktur zur Inhibition der FAK auf Basis des Alkin-substituierten Pyrrolothiazols **140v** bzw. des Benzyl-Analogons **140s** könnte die etablierte Chemie genutzt werden (siehe auch Kapitel 5.3.6).
2. Die etablierten Synthesemethoden für die Pyrrolo[2,3-*d*]thiazole erscheinen variabel hinsichtlich der Verwendung alternativer Vorstufen (**173** in Abbildung 6.4).

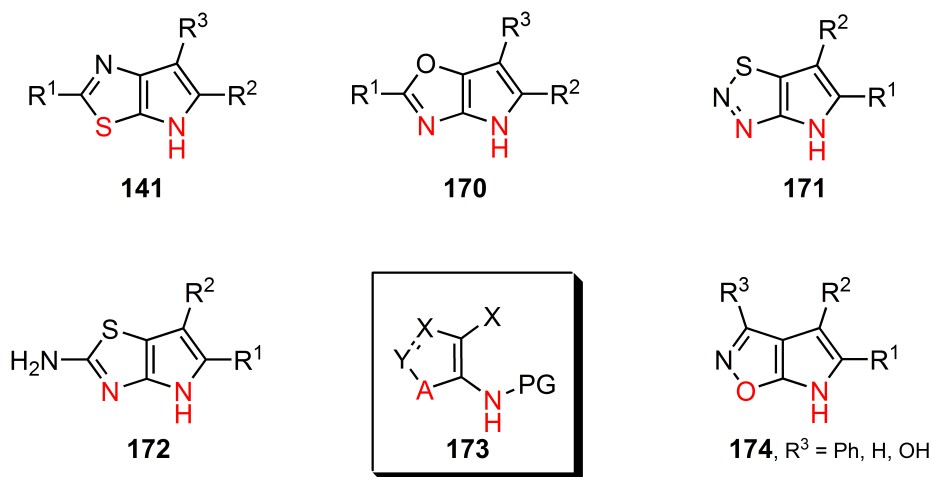
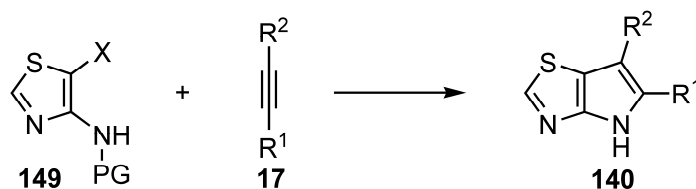


Abbildung 6.4: Vorschlag für mögliche weitere Pyrrol-annelierte Heterocyclen mit Akzeptor-Donor-Motiv. Die Synthesen der entsprechenden *ortho*-Haloamino-Heterocyclen **173** als Vorstufen würde aus den entsprechenden, kommerziell erhältlichen Carbonsäuren analog den in Schema 5.48, S. 99 beschriebenen Verfahren erfolgen. Demnach wäre ein Zugang zu Pyrrolo[2,3-*d*]oxazolen **170**, Pyrrolo[2,3-*d*][1,2,3]thiadiazolen **171** direkt möglich, mit geeigneter Schutzgruppenstrategie sind auch Pyrrolo[2,3-*d*]thiazol-2-amine **172** sowie Pyrrolo[3,2-*d*]isoxazole **174** denkbar.

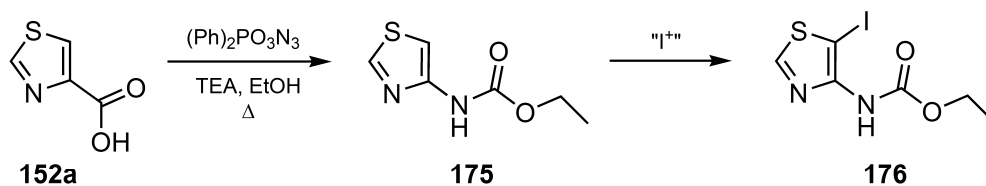
Daraus ergäben sich nicht nur die möglichen Isomere, die Pyrrolo[3,2-*d*]thiazole **141** (vgl. Abbildung 5.9, S. 97), die hinsichtlich des Akzeptor-Donor-Motivs ebenso interessant erscheinen, sondern auch der Zugang zu weiteren vergleichbaren Heterocyclen: die in Abbildung 6.4 angeführten Beispiele auf Basis kommerzieller Vorstufen **173** sind in der Literatur wenig beschrieben^[235] und als Kinase-Inhibitoren gänzlich unbekannt.

- Die in Kapitel 5.3.5, S. 116 diskutierte Möglichkeit der Synthese von Pyrrolothiazolen über Larock-artige Reaktionen stellt ein weiteres interessantes, und bisher nicht gelöstes Syntheseproblem dar. Zu deren Verwirklichung sollten neben der Entwicklung eines geeigneten Katalysatorsystems vor allem auch alternative Schutzgruppen eingesetzt werden (Schema 6.3).



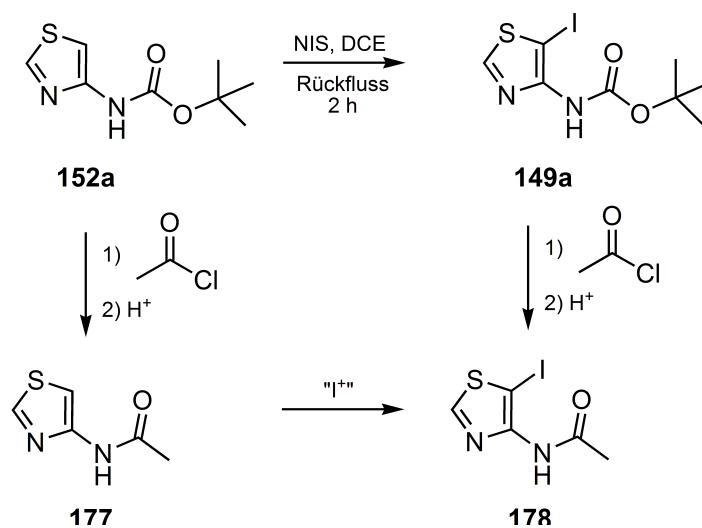
Schema 6.3: Mögliche direkte Synthese von 2,3-Disubstituierten Pyrrolothiazolen.

Denkbar wäre hier der Einsatz von sterisch weniger anspruchsvollen Carbamaten, wie z. B. das Ethylcarbamat **175**, um den Einfluss sterischer Hinderung auf die Larock-Reaktion zu verifizieren. Dies würde die Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel in der analogen Curtius-Synthese der Vorstufen bedingen (Schema 6.4).



Schema 6.4: Mögliche Schützung der Precursor als Ethylcarbamat.

Alternativ wäre auch eine Umschützung zu stabileren, vergleichbar elektronenziehenden Schutzgruppen denkbar. Die Einführung einer Acyl-Schutzgruppe könnte z. B. sowohl auf der Stufe des *ortho*-Iod-carbamats **149** oder auf der Stufe des Carbamats **153** durch Acylierung des Carbamats mit anschließender saurer Abspaltung der Boc-Schutzgruppe ermöglicht werden (Schema 6.5).



Schema 6.5: Mögliche Umschüttung zu den entsprechenden Acyl-Amino-Thiazolen **178**.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Arbeitsmethoden

Die experimentellen Tätigkeiten wurden in den Labors der Firma Merck Serono, Darmstadt, Abteilung MS-RTC-MDA32 durchgeführt.

Edukte und Reagenzien wurden bei verschiedenen Anbietern (Acros, Sigma-Aldrich, Merck, Fluka, Riedel-de-Haen, ABCR) gekauft und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Lösungsmittel wie THF, Diethylether, DMF, 1,4-Dioxan, Acetonitril, 1,2-Dichlorethan und Dichlormethan wurden in der Qualität extra trocken (99.9+% über Molsieb unter Septum) von Acros oder Aldrich bezogen und mit Spritzen unter Inertgas entnommen. NMP, EtOH und MeOH wurden von der Firma Merck in der Qualität SeccoSolv[®] bezogen. Zum Entgasen der Lösungsmittel wurde mit Hilfe einer Kanüle für 20-30 Minuten Argon durch das Lösungsmittel geleitet.

Reaktionen unter **inerten Arbeitsbedingungen** wurden in zuvor ausgeheizten Schlenk-Apparaturen durchgeführt, die mit Stickstoff oder Argon (der Qualität 4.8) belüftet wurden, welcher durch SiO₂/CaCl₂/KOH-Plätzchen geleitet wurde. Reagenzien und Lösungsmittel wurden dann mittels Spritzen-/Septum-Technik überführt.

(Flash-)Säulenchromatographie: manuelle säulenchromatographische Trennungen wurden entweder durch Schwerkraft oder bei einem Überdruck von 0.1-1 bar in entsprechend dimensionierten Glassäulen (1-25 cm Ø) durchgeführt. Die feste Phase bestand aus Kieselgel 60

(63-200 μm) der Firma Merck. Die Säulen wurden vor Beginn der Chromatographie mit dem entsprechenden Startgradient vorkonditioniert.

Des Weiteren wurden säulenchromatographische Substanztrennungen bis ca. 1.5 g auch automatisch unter Druck bis zu 5 bar über einen Separtis (Biotage) FlashmasterTM I mit Fraktionssammler (UV-Detektion bei 254 nm) unter Verwendung von Isolute[®]-Säulen (20-70 g, 3.7 cm \varnothing) oder Kunststoff-Säulen (3.7 cm \varnothing , Kieselgel: LiChroprep Si 60 (15-45 μm , Firma Merck)) und variablen Lösungsmittelgradienten durchgeführt.

Substanztrennungen mittels **präparativer Hochleistungsflüssigchromatographie** (pHPLC) wurden mit einem Agilent 1100 System durchgeführt. Als Säule kam eine Chromolith RP-18e 100-25 zum Einsatz. Der in Abhängigkeit der Substanzeigenschaften gewählte Gradient aus MeCN in Wasser (je 0.1% Ameisensäure), sowie die Flussrate ist jeweils in der Versuchsdurchführung angegeben.

Die Kernresonanz-Spektroskopien, Massenspektrometrie (X-HRMS, APCI- und EI-MS) sowie die Elementaranalysen wurden durch die Firma Merck (Abteilung WL) durchgeführt.

Elementaranalysen wurden mit einem C,H,N,S-Analyseautomaten der Firma Elementaranalyse-Systeme, Hanau durchgeführt.

Kernresonanz-Spektroskopie: Zur Aufnahme der Spektren wurden Geräte der Firma Bruker verwendet: Avance 300 (300 MHz und 75 MHz), Avance II 400 (400 MHz und 100 MHz), Avance DRX 500 (500 MHz). Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm angegeben und i. d. R. auf das Signal des eingesetzten Lösungsmittel kalibriert (DMSO- d_6 : $\delta_{(\text{CHD}_2\text{SO}(\text{CD}_3))} = 2.50 \text{ ppm}$, $\delta_{(\text{CD}_3\text{SO}(\text{CD}_3))} = 39.52 \text{ ppm}$). Teilweise wurde Tetramethylsilan als interner Standard verwendet. Die Feinstrukturen der Protonensignale werden mit *s* für Singulett, *d* für Dublett, *t* für Triplett, *q* für Quartett, *m* für Multiplett, *dd* für Doppelduplett usw. angegeben. Breite Signale werden mit *br* aufgeführt. Die Kopplungskonstanten *J* werden in Hertz angegeben. Alle Spektren wurden bei 300 K aufgenommen und mit Hilfe der Software MestreNova ausgewertet.

Massenspektrometrie: ESI-HRMS wurden an Geräten der Firma Thermo Scientific gemessen (Thermo LTQ XL Orbitrap), wohingegen die EI-HRMS mit Hilfe eines GCT Premier 95 bestimmt wurden. APCI-MS wurden mit Geräten der Firma Finnigan gemessen (Finnigan

LCQ Deca, APCI interface, positive Ionisation). EI-MS wurden mit einem VG Autospec Sektor-Feld-Gerät der Firma Waters bestimmt.

Die ESI-MS-Spektren wurden in den Labors von Merck Serono mit einem Agilent 1100-LC-MS-System aufgenommen (MS: Agilent 6110 Quadrupole LC/MS, ESI interface G1946-60450). Es wurde positiv ionisiert, sofern nicht anders angegeben.

Angegeben wird der Quotient aus Ionenmasse und Ionenladung (m/z). Die Peakintensität bezogen auf 100% und die beobachteten Fragmentierung sind in Klammern nachgestellt.

Schmelzpunkte wurden mit einem HWS SGV500 mit offenen Kapillaren bestimmt und sind unkorrigiert.

Für **Synthesen mit Mikrowellen**-Unterstützung wurde ein Biotage EmrysOptimizer System mit Monomode-Funktion eingesetzt. Hierbei wurde der Druck und die Temperatur des Reaktionsgefäßes aus Glas (mit Teflon-Septum) über einen IR-Sensor von außen bestimmt. Im Falle einer Kühlung durch Stickstoff hatte dieser einen Druck von 3 bar und Raumtemperatur.

Die im theoretischen Teil für einzelne Verbindungen angegebene **Löslichkeit** in Wasser, bzw. der **Verteilungskoeffizient** logP wurde über "Shake-Flask"-Methode^[236] bestimmt.

Die **Nomenklatur** entspricht in den meisten Fällen nicht den IUPAC-Regeln.

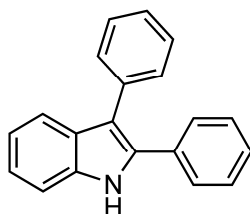
7.2 Darstellung von 2,3-Diaryl-(aza)indolen

7.2.1 AAV-1: Synthese von (Aza)indolen

In Anlehnung an die Literaturvorschrift von Larock *et al.*^[109] werden in einem Schlenk-Kolben 4.0 Äq. Na_2CO_3 und 1.5 Äq. LiCl im Vakuum mehrfach ausgeheizt und unter Stickstoff in DMF (abs., ~5 mL/mmol bezogen auf die Aryliodid-Komponente) gelöst. Anschließend werden 1.0 Äq. des entsprechenden *o*-Iodanilins bzw. *o*-Iodaminopyridins, 1.5 Äq. des entsprechenden Alkins und 10 mol% $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ eingetragen und die Reaktionsmischung bei 110°C über die angegebene Zeit gerührt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit gesättigter NaCl -Lösung versetzt und mit Ethylacetat (ggf. DCM) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird kieselgelchromatographisch (Schwerkraft-/Flash-Säulenchromatographie) mit dem angegebenen Eluenten aufgereinigt und das Produkt ggf. aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

7.2.1.1 Herstellung von 2,3-Diphenyl-indol 42a

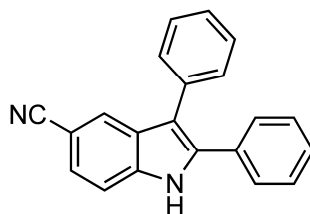


Der AAV-1 folgend werden 1.00 g (4.56 mmol) 2-Iodanilin **35c**, 292 mg (6.89 mmol) LiCl , 1.95 g (4.00 mmol) Na_2CO_3 , 372 mg (0.45 mmol) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 1.22 g (6.89 mmol) Diphenylacetylen **17b** in 50 mL DMF über 19 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 97:3) erhält man 100 mg (8%) 2,3-Diphenyl-indol **42a** als hellgelben Feststoff.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[124]

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.24-7.46 (m, 12H), 8.23 (br, 1H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1H) ppm.

7.2.1.2 Herstellung von 2,3-Diphenyl-5-cyano-indol **42b**

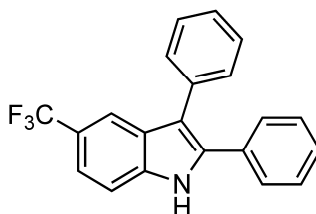


Der AAV-1 folgend werden 750 mg (3.07 mmol) 4-Amino-3-iodbenzonitril **35d**, 195 mg (4.60 mmol) LiCl, 1.30 g (12.29 mmol) Na₂CO₃, 250 mg (0.30 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ und 822 mg (4.61 mmol) Diphenylacetylen **17b** in 25 ml DMF über 19 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1) erhält man 500 mg (55%) 2,3-Diphenyl-5-cyano-indol **42b** als gelben Feststoff.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[151]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.30-7.65 (m, 12H), 7.89 (s, 1H), 12.20 (s, 1H) ppm.

7.2.1.3 Herstellung von 2,3-Diphenyl-5-trifluormethyl-indol **42c**



Der AAV-1 folgend werden 1.00 g (3.44 mmol) 2-Iod-4-(trifluormethyl)anilin **35e**, 219 mg (5.17 mmol) LiCl, 1.45 g (13.71 mmol) Na₂CO₃, 281 mg (0.34 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ und 917 mg (5.14 mmol) Diphenylacetylen **17b** in 30 mL DMF über 19 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1) erhält man 513 mg (55%) 2,3-Diphenyl-5-trifluormethyl-indol **42c** als gelben Feststoff.

Schmp.: 146-148°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.32-7.51 (m, 12H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (bs, 1H), 12.09 (br, 1H) ppm.

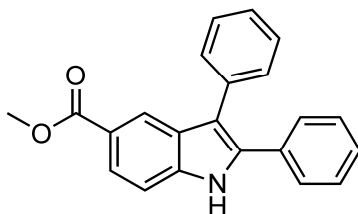
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 111.82, 113.57, 116.52 (d, $^1J_{\text{C,F}}$ = 260 Hz), 199.99 (d, $^2J_{\text{C,F}}$ = 30 Hz), 126.13, 126.27, 126.79, 127.57, 127.72, 128.09, 128.36, 129.23, 129.24, 131.09, 133.66, 135.78, 137.0 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 338 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

EI-MS: m/z (%): 337 (100, $[\text{M}]^+$), 267, (10, $[\text{M}-\text{CF}_3]^+$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}$ (337.11) ber.: C: 74.77 H: 4.18 N: 4.15
gef.: C: 74.80 H: 4.15 N: 4.00

7.2.1.4 Herstellung von 2,3-Diphenyl-indol-5-methylester **42d**



Der AAV-1 folgend werden 1.00 g (3.42 mmol) Methyl-4-amino-3-iodbenzoat **35f**, 218 mg (5.14 mmol) LiCl, 1.45 g (13.75 mmol) Na_2CO_3 , 280 mg (0.34 mmol) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 917 mg (5.14 mmol) Diphenylacetylen **17b** in 30 mL DMF über 19 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1) erhält man 1030 mg (91%) 2,3-Diphenyl-indol-5-methylester **42d** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 252-254°C.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.82 (s, 3H), 7.30-7.51 (m, 10H), 7.54 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.5 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 11.97 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 26.29, 51.63, 111.44, 114.47, 121.04, 121.13, 122.94, 126.55, 127.72, 127.90, 128.13, 128.53 (2x), 129.78 (2x), 131.73, 134.45, 135.72, 138.60, 167.04 ppm.

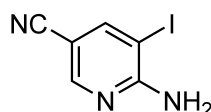
ESI-MS: m/z (%): 328 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

EI-MS: m/z (%): 327 (100, $[M]^+$), 296 (20, $[M-CH_3O]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{22}H_{18}INO_2$) ber.: 328.1338
gef.: 328.1332

7.2.2 Iodierung der Aminopyridine

7.2.2.1 Herstellung von 6-Amino-5-iodnicotinonitril **44a**



In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[117] werden 5.30 g (44.48 mmol) 2-Amino-5-cyanopyridin **43** und 12.75 g (57.83 mmol) Silbertrifluoracetat zusammen in 80 mL DCE für 5 h unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 14.67 g (57.83 mmol) Iod versetzt. Es werden weitere 25 mL DCE zugefügt und die Mischung für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das ungelöste Salz wird noch warm abgesaugt und mit DCM gewaschen. Die Mutterlauge wird bei 0°C 30 min stehen gelassen, anschließend die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Filtrate werden vereint und mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit verdünnter $Na_2S_2O_3$ -Lösung gewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wird zusammen mit den zuvor aus der Mutterlauge ausgefallenen Kristallen aus EtOH/PE 1:1 umkristallisiert. Man erhält 6.20 g (57%) 6-Amino-5-iodnicotinonitril **44a** als braune Kristalle.

Schmp.: 220-225°C (Zersetzung).

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.15 (br, 2H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ppm.

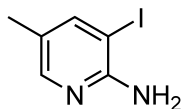
^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 75.97, 96.47, 117.22, 148.61, 152.33, 160.64 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 246 (100, $[M+H]^+$).

APCI-MS: m/z (%): 246 (100, $[M+H]^+$), 120 (40, $[M-I+2H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_6H_5IN_3$) ber.: 245.9528
gef.: 245.9522

7.2.2.2 Herstellung von 2-Amino-3-Iod-5-methylpyridin **44b**



Nach Literaturvorschrift ^[134] wird eine Lösung von 1.50 g (13.87 mmol) 2-Amino-5-methylpyridin **40** und 4.13 g (18.72 mmol) Silbertrifluoracetat in 40 mL DCE für 7 h unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 3.52 g (13.87 mmol) Iod versetzt. Die Reaktionsmischung wird dann für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Salz wird noch warm abgesaugt und mit DCM gewaschen. Die Mutterlauge wird auf Wasser gegeben und der Niederschlag anschließend abgesaugt und mit DCM und EE nachgewaschen. Die vereinten Filtrate werden mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen eingeeengt und zusammen mit dem Niederschlag aus der Mutterlauge über Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 6:4) aufgereinigt. Man erhält 320 mg (41%) 2-Amino-3-Iod-5-methylpyridin **44b** als gelben Feststoff.

Schmp.: 91-92°C

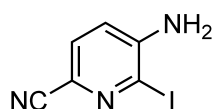
¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2.15 (s, 3H), 7.86 (dd, J = 1.8 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 13.62 (br, 2H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 16.13, 77.44, 122.75, 147.12, 147.24, 156.42 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 235 (100, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_6H_9IN_2$) ber.: 234.9732
gef.: 234.9726

7.2.2.3 Herstellung von 5-Amino-6-iodpicolinonitril **46**



In eine Lösung von 10.0 g (83.94 mmol) 5-Amino-2-cyanopyridin **40** in 150 mL Ethanol werden 27.91 g (109.96 mmol) Iod und 34.02 g (109.13 mmol) Silbersulfat direkt eingetragen und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über 24 h gerührt. Es wird vom Salzzrückstand abfiltriert, und dieser mit Ethanol mehrfach nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: CH/EE = 8:2). Es werden 16.30 g (79 %) 5-Amino-6-iodpicolinonitril **46** als beige Kristalle erhalten.

Schmp.: 171-172°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.45 (br, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 107.70, 117.65, 118.42, 129.23, 149.75, 156.10 ppm.

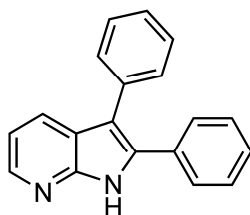
ESI-MS: *m/z* (%): 246 (100, [M+H]⁺).

APCI-MS: *m/z* (%): 246 (100, [M+H]⁺), 120 (40, [M-I+2H]⁺).

C₆H₄IN₃: (244.94)	ber.:	C: 29.41	H: 1.65	N: 17.15
	gef.:	C: 29.50	H: 1.90	N: 17.10

7.2.3 Synthesen der *N*-unsubstituierten Azaindole nach AAV-1

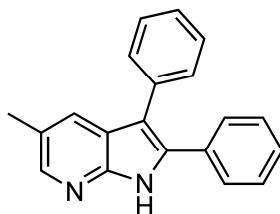
7.2.3.1 Herstellung von 2,3-Diphenyl-7-azaindol **48**



Der AAV-1 folgend werden 200 mg (0.90 mmol) 2-Amino-3-Iodpyridin **40a**, 195 mg (4.61 mmol) LiCl, 385 mg (3.63 mmol) Na₂CO₃, 74 mg (0.09 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ und 243 mg (1.36 mmol) Diphenylacetylen **17b** in 25 mL DMF über 19 h umgesetzt. Die über DC und Massenspektrometrie detektierbare Produktmenge verändert sich nicht nachweisbar bei längerer Laufzeit oder Zugabe von weiteren 0.1 Äq. an Katalysator. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1) erhält man 12 mg (5%) 2,3-Diphenyl-7-Azaindol **48** als braunen Feststoff.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[122]

7.2.3.2 Herstellung von 2,3-Diphenyl-5-methyl-7-azaindol **45**



Der AAV-1 folgend werden 200 mg (0.85 mmol) 2-Amino-3-iod-5-methylpyridin **44b**, 84 mg (2.00 mmol) LiCl, 567 mg (3.41 mmol) Na₂CO₃, 109 mg (0.13 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ und 228 mg (1.36 mmol) Diphenylacetylen **17b** in 15 mL DMF über 19 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1) und Umkristallisieren aus MeOH erhält man 104 mg (42%) 2,3-Diphenyl-5-methyl-7-Azaindol **45** als grauen Feststoff.

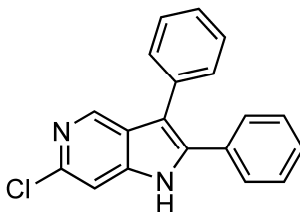
Schmp.: 270-271°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.37 (s, 3H), 7.27-7.49 (m, 10H), 7.66 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 11.97 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 18.09, 120.18, 124.75, 126.12, 126.23, 126.36 (2x), 127.41, 127.82, 128.40, 128.66, 129.57, 129.71, 131.79, 134.53, 144.12 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 285 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

7.2.3.3 Herstellung von 2,3-Diphenyl-6-chlor-5-azaindol **50**



Der AAV-1 folgend werden 1.00 g (3.93 mmol) 2-Chlor-4-Amino-5-iodpyridin **47**, 249 mg (5.89 mmol) LiCl, 1.66 g (15.72 mmol) Na_2CO_3 , 320 mg (0.39 mmol) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 1.05 g (5.89 mmol) Diphenylacetylen **17b** in 30 mL DMF über 19 h umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 8:2) erhält man 560 mg (46%) 2,3-Diphenyl-6-chlor-5-azaindol **50** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 259-260°C.

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.33-7.48 (m, 12H), 12.10 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 105.6, 112.6, 124.7, 126.8, 128.4, 128.4, 128.6, 128.8, 129.6, 131.1, 133.3, 136.4, 141.0, 141.5, 141.9 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 305 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

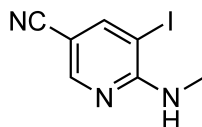
ESI-HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClN}_2$)

ber.: 305.0845

gef.: 305.0836

7.2.4 Synthesen der *N*-methylierten Aminopyridine

7.2.4.1 Herstellung von 5-Iod-6-(methylamino)nicotinonitril **56**



In einem Schlenkkolben werden unter Stickstoff 99 mg (60%ig in Paraffinöl, 2.50 mmol) Natriumhydrid bei 0°C in 5 mL DMF vorgelegt, 557 mg (2.27 mmol) 6-Amino-5-iodnicotinonitril **44a** eingetragen und die Reaktionsmischung für 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend werden 155 µL (2.50 mmol) Iodmethan zugetropft und die Reaktionsmischung binnen 2 h auf Raumtemperatur erwärmt, auf Eis gegossen und mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1 zu 1:1) erhält man 312 mg (53%) 5-Iod-6-(methylamino)nicotinonitril **56** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 171-172°C.

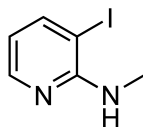
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.88 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 7.01 (br, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 29.16, 78.12, 96.01, 117.42, 147.52, 152.17, 158.70 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 260 (100, [M+H]⁺).

APCI-MS: *m/z* (%): 260 (100, [M+H]⁺), 134 (40, [M-I+2H]⁺).

7.2.4.2 Herstellung von 2-Amino-3-Iod-*N*-methylpyridin **40b**



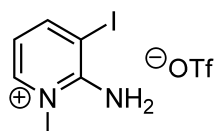
In einem Schlenkkolben werden unter Stickstoff 99 mg (60%ig in Paraffinöl, 2.50 mmol) Natriumhydrid bei 0°C in 5 mL DMF vorgelegt, 500 mg (2.27 mmol) 2-Amino-3-Iodpyridin **40a** eingetragen und die Reaktionsmischung für 30 min bei 0°C gerührt. Anschlie-

ßend werden 155 µL (2.50 mmol) Iodmethan zugetropft und die Reaktionsmischung binnen 2 h auf Raumtemperatur erwärmt, auf Eis gegossen und mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1) erhält man 345 mg (64%) 2-Amino-3-Iod-*N*-methylpyridin **40b** als gelbliches Öl.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[237]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.95 (d, 3H), 4.95 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H) ppm.

7.2.4.3 Herstellung von *N*-Methylpyridiniumtriflat **59**



In einem mehrfach ausgeheizten Schlenk-Kolben werden im Stickstoffgegenstrom 500 mg (2.27 mmol) 2-Amino-3-iodpyridin **40a** in 5 mL Et₂O (abs.) gelöst und bei Raumtemperatur 439 µL *n*-BuLi (4.65 mmol, 15%ige Lösung in *n*-Hexan) langsam zugetropft. Bei 0°C werden 589 µL (4.65 mmol) Chlortrimethylsilan zugetropft, so dass sich eine Trübung der Reaktionslösung einstellt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur binnen 30 min fällt ein farbloser Niederschlag aus. Die Lösung wird anschließend durch einen Spritzenfilter entnommen und unter Stickstoff in ein weiteres Schlenk-Gefäß überführt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das verbleibende Öl in 2 mL Ether gelöst und bei 0°C tropfenweise mit 205 µL (2.72 mmol) Methyltrifluormethansulfonat versetzt. Nach 45 min bei 0°C wird auf Raumtemperatur erwärmt und vom Niederschlag abfiltriert. Dieser wird einmal aus Ethanol und dann aus Ethanol/Ether 2:1 umkristallisiert. Man erhält so 280 mg (32%) 2-Amino-3-iod-1-methylpyridinium Trifluormethansulfonat **59** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 89-90°C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.85 (s, 3H), 6.71 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H) ppm.

^{19}F -NMR (376 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -78.25$ (s, 3F) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 40.02, 81.69, 112.89$ (d, $^1J_{\text{CF}} = 165$ Hz), 113.29, 141.00, 151.83, 153.02 ppm.

ESI-MS(+): m/z (%): 618 (40, $[\text{2M-OTf+H}]^+$), 235 (100, $[\text{M+H-OTf}]^+$).

ESI-MS(-): m/z (%): 149 (100, $[\text{OTf}]^-$).

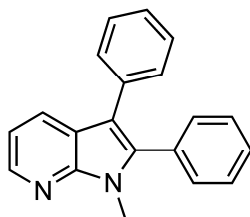
$\text{C}_7\text{H}_8\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}_3\text{S}$ (383.93)

ber.: C: 21.89 H: 2.13 N: 7.29

gef.: C: 21.80 H: 2.40 N: 7.30

7.2.5 Synthesen der *N*-methylierten Azaindole nach AAV-1

7.2.5.1 Herstellung von *N*-Methyl-2,3-diphenyl-7-azaindol **61a**



Der AAV-1 folgend werden 120 mg (0.51 mmol) 2-Amino-3-Iod-*N*-methylpyridin **40b**, 32 mg (0.76 mmol) LiCl, 217 mg (2.05 mmol) Na_2CO_3 , 41 mg (0.05 mmol) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 137 mg (0.76 mmol) Diphenylacetylen **17b** in 10 mL DMF über 19 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 95:5) erhält man 118 mg (59%) *N*-Methyl-2,3-diphenyl-7-azaindol **61a** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 131.5-132°C.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.70$ (s, 3H), 7.16-7.32 (m, 6H), 7.41-7.49 (m, 5H), 8.03 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H) ppm.

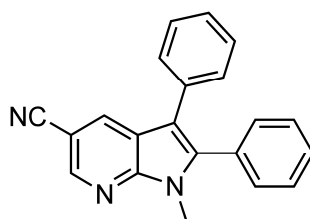
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 29.21, 112.07, 116.54, 118.83, 125.86, 127.03, 128.41$ (2x), 128.58, 128.62, 129.13 (2x), 130.75 (2x), 133.95, 137.52, 143.08, 147.72 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 285 (100, $[M+H]^+$).

APCI-MS: m/z (%): 285 (100, $[M+H]^+$).

$C_{20}H_{16}N_2$ (284.13)	ber.:	C: 84.48	H: 5.67	N: 9.85
	gef.:	C: 84.60	H: 5.90	N: 9.50

7.2.5.2 Herstellung von *N*-Methyl-2,3-diphenyl-5-cyano-7-azaindol **61b**



Der AAV-1 folgend werden 132 mg (0.51 mmol) 5-Iod-6-(methyldamino)nicotinonitril **56**, 32 mg (0.76 mmol) LiCl, 217 mg (2.05 mmol) Na_2CO_3 , 41 mg (0.05 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ und 137 mg (0.76 mmol) Diphenylacetylen **17b** in 10 mL DMF über 18 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 98:2 zu 95:5) erhält man 95 mg (59%) *N*-Methyl-2,3-diphenyl-7-azaindol **61b** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 192-192.5°C.

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.74 (s, 3H), 7.20-7.36 (m, 5H), 7.42-7.53 (m, 5H), 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 29.61, 100.74, 113.03, 118.10, 118.73, 126.47, 128.57, 128.72, 129.17, 129.23, 129.76, 130.68, 131.72, 132.51, 140.02, 145.77, 148.01 ppm.

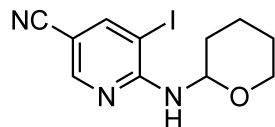
ESI-MS: m/z (%): 641 (40, $[2M+Na]^+$), 310 (100, $[M+H]^+$).

APCI-MS: m/z (%): 296 (100, $[M+H]^+$), 294 (40, $[M-CH_3]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{21}H_{15}N_3$)	ber.:	309.1265
	gef.:	309.1260

7.2.6 Synthesen der *N*-THP-geschützten Iodaminopyridine

7.2.6.1 Herstellung von 2-(Tetrahydropyranyl-amino)-3-iod-5-cyano-pyridin **64**



In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[238] werden 300 mg (1.22 mmol) 6-Amino-5-iod-nicotinonitril **44a** zusammen mit 45 mg (0.24 mmol) Magnesiumbromid in 10 mL (109.69 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran und 10 mL THF gelöst und für 7.5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1) erhält man 400 mg 5-Iod-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylamino)nicotinonitril **64** als gelbes Öl, das 48 h unter Hochvakuum getrocknet und dann aus Petrolether kristallisiert wird. Man erhält 309 mg (76%) Produkt als farblosen Feststoff.

Schmp.: 108-111°C

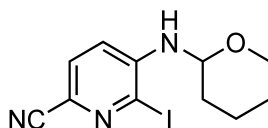
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.38-1.92 (m, 6H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 5.31 (dt, *J* = 8.6 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.69 (br, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 22.49, 24.76, 30.16, 66.07, 78.92, 79.58, 98.66, 116.85, 149.01, 151.79, 157.12 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 330 (100, [M+H]⁺), 246 (10, [M-THP+H]⁺).

APCI-MS: *m/z* (%): 330 (100, [M+H]⁺), 246 (25, [M-THP+H]⁺).

7.2.6.2 Herstellung von 2-(Tetrahydropyranyl-amino)-3-iod-5-cyano-pyridin **65**



In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[238] werden 5.00 g (20.40 mmol) 5-Amino-6-iod-picolinonitril **42** und 751 mg (4.08 mmol) MgBr_2 in 50 mL THF (abs.) gelöst, mit 10 mL (109.69 mmol) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran versetzt und für 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch (Laufmittel: EE/CH = 7:3) aufgereinigt. Man erhält 6.70 g (quant.) 6-Iod-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylamino)picolinonitril **65** als schwach gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.42-1.87 (m, 6H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.76-3.83 (m, 1H), 4.75-4.82 (m, 1H), 5.94 (br, 1H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H) ppm.

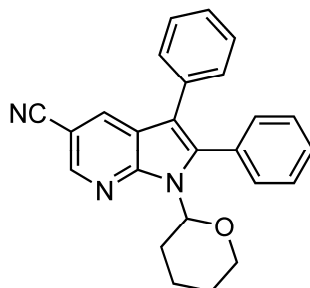
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 21.39, 24.18, 29.46, 64.34, 80.27, 110.21, 116.81, 117.46, 128.80, 146.02, 159.50 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 681 (20, $[2\text{M}+\text{Na}]^+$), 330 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 246 (25, $[\text{M}-\text{THP}+\text{H}]^+$).

EI-MS: m/z (%): 329 (25, $[\text{M}]^+$), 85 (100, $[\text{THP}-\text{H}]^+$).

7.2.7 Synthesen der 2,3-Diphenyl-5-cyano-azaindole

7.2.7.1 Herstellung von *N*-THP-geschütztem 7-Azaindol **67**



Der AAV-1 folgend werden 103 mg (0.31 mmol) 5-Iod-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylamino)nicotinonitril **64**, 20 mg (0.47 mmol) LiCl, 134 mg (1.26 mmol) Na_2CO_3 , 25 mg (0.03 mmol) $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 84 mg (0.47 mmol) Diphenylacetylen **17b** in 5 mL

DMF über 19 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 98:2 zu 95:5 zu 9:1) erhält man 72 mg (60%) *N*-Tetrahydropyranyl-2,3-Diphenyl-5-cyano-7-azaindol **67** als farblosen Feststoff, sowie 9 mg (9%) 2,3-Diphenyl-5-cyano-7-azaindol **19a** (*vide infra*).

Schmp.: 217-218°C

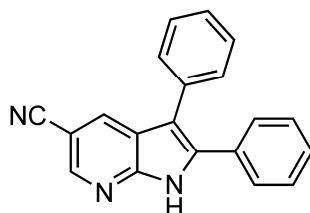
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.47-1.53 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.92 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 4.17 (dd, *J* = 11.6, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 11.3 Hz, *J* = 2.2, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 4H), 7.34-7.49 (m, 4H), 8.25 (d, *J* = 2.0, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 23.77, 24.87, 29.11, 68.98, 84.06, 101.97, 115.97, 118.76, 119.95, 126.81, 128.39, 128.56, 129.10, 129.62, 130.51, 131.30, 131.52, 132.59, 139.94, 145.72, 148.76 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 781 (55, [2M+Na]⁺), 380 (100, [M+H]⁺), 296 (20, [M-THP+H]⁺).

APCI-MS: *m/z* (%): 380 (100, [M+H]⁺), 296 (20, [M-THP+H]⁺).

7.2.7.2 Entschützung zum 2,3-Diphenyl-5-cyano-7-azaindol **19a**



Es werden 31 mg (0.08 mmol) *N*-Tetrahydropyranyl-2,3-Diphenyl-5-cyano-7-azaindol **67** in 8 mL DMF gelöst, mit 2 mL HCl (konz.) versetzt und die Reaktionsmischung für 20 min auf 100°C unter Mikrowellenbestrahlung erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf 20 mg Eis gegossen und mit wässriger NaOH (1 N) versetzt, bis die Lösung schwach basisch reagiert. Die wässrige Phase wird mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 7:3) erhält man 22 mg (91%) 2,3-Diphenyl-5-cyano-7-azaindol **19a** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 291-292°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.33-7.43 (m, 8H), 7.47-7.55 (m, 2H), 8.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 12.83 (br, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 100.54, 112.47, 118.78, 119.55, 126.90, 128.59, 128.67, 128.72, 128.85, 129.60, 130.70, 131.23, 132.92, 137.19, 145.94, 149.10 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 613 (30, [2M+Na]⁺), 296 (100, [M+H]⁺).

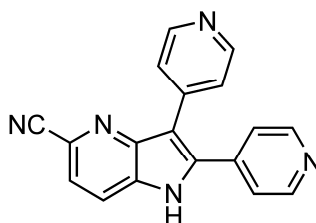
APCI-MS: *m/z* (%): 296 (100, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₂₀H₁₄N₃)

ber.: 296.1187

gef.: 269.1180

7.2.7.3 Herstellung von 2,3-Dipyridinyl-5-cyano-7-azaindol **18b** ("one pot")



Der AAV-1 folgend werden 164 mg (0.50 mmol) 6-iod-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-ylamino)picolinonitril **65**, 31 mg (0.75 mmol) LiCl, 212 mg (2.00 mmol) Na₂CO₃, 40 mg (0.05 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ und 135 mg (0.75 mmol) 1,2-Di(pyridin-4-yl)ethin **17d** (*vide infra*) in 2 mL DMF über 18 h umgesetzt. Anschließend wird 1 mL HCl (konz.) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 110°C für 3 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit 1 N NaOH basisch gestellt (ca. pH 8). Es wird mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE zu EE/MeOH = 95:5) erhält man 59 mg (39%) 2,3-Dipyridinyl-5-cyano-7-azaindol **18b** als hellbraunen Feststoff.

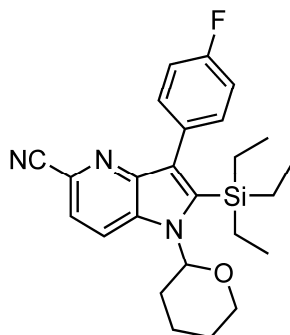
Schmp.: >300°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.50-7.55 (m, 4H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 8.69 (dd, *J* = 4.3 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 8.9 (br, 1H) ppm.

EI-MS: *m/z* (%): 297 (60, [M]⁺), 296 (100, [M-H]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₁₈H₁₂N₅) ber.: 298.1092
 gef.: 298.1078

7.2.7.4 Herstellung von 2-TES-substituiertem 3-(4-Fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindol 68a



Der AAV-1 folgend werden 987 mg (3.00 mmol) 6-iod-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-amino)picolinonitril **65**, 190 mg (4.50 mmol) LiCl, 1.27 g (12.00 mmol) Na₂CO₃, 244 mg (0.30 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ und 2.10 g (9 mmol) Triethyl((4-fluorphenyl)ethinyl)silan **66a** in 25 mL DMF über 24 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 99:1) erhält man 810 mg (62%) 2-TES-substituiertes 3-*p*-Fluorphenyl-5-cyano-4-azaindol **68a** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 176-177°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.52-0.61 (m, 5H), 0.68-0.78 (m, 6H), 1.52 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.68-1.77 (m, 3H), 1.85-1.96 (m, 1H), 2.16-2.31 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.12-7.33 (m, 4H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H) ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 893 (15, [2M+Na]⁺), 458 (5, [M+Na]⁺), 436 (100, [M+H]⁺), 352 (15, [M-THP+2H]⁺).

APCI-MS: m/z (%): 436 (25, $[M+H]^+$), 352 (100, $[M-THP+2H]^+$).

C₂₅H₃₀FN₃OSi (435.21)

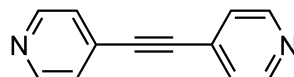
ber.: C: 68.93 H: 6.94 N: 9.65

gef.: C: 68.60 H: 6.40 N: 9.60

7.2.8 AAV-2: Synthesen zweifach substituierter Alkine

In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[239] werden unter Stickstoff 1.0 Äq. des Arylhalogenids zusammen mit 1.2 Äq. des Acetylderivats in DMF/Diethylamin (4:1) gelöst (3-5 ml/mmol), mit 10 mol% Pd(PPh₃)₄ und 10 mol% CuI versetzt und bei Raumtemperatur über die angegebene Zeit gerührt. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird kieselgelchromatographisch (Schwerkraft-/Flash-Säulenchromatographie) mit dem angegebenen Eluenten aufgereinigt und das Produkt ggf. aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

7.2.8.1 Herstellung von 1,2-Di(pyridin-4-yl)ethin **17d**

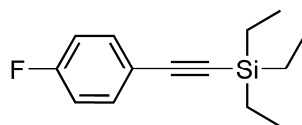


Der AAV-2 folgend werden 1.50 g (7.31 mmol) 4-Iodpyridin, 845 mg (0.73 mmol) Pd(PPh₃)₄, 139 mg (0.73 mmol) CuI und 1.22 g (8.78 mmol) 4-Ethynylpyridin-Hydrochlorid in 25 mL DMF/Et₂NH (4:1) über 24 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1 zu EE zu EE/MeOH = 98:2) und Umkristallisation aus Ether erhält man 700 mg (53%) 1,2-Di(pyridin-4-yl)ethin **17d** als gelbweißen Feststoff.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[240]

Schmp.: 114-115°C.

7.2.8.2 Herstellung von Triethyl((4-fluorphenyl)ethinyl)silan **66a**



In einem mehrfach ausgeheizten Kolben werden 4.50 mL (38.96 mmol) *p*-Fluorphenylalkin **70** unter Stickstoff in 150 mL THF (abs.) vorgelegt, auf -70°C (Innentemperatur) abgekühlt. Unter Rühren wird mit 29.22 mL *n*-BuLi (47.00 mmol, 1.6 M in *n*-Hexan) binnen 10 min versetzt, so dass die Temperatur -60°C nicht übersteigt. Es wird innerhalb einer Stunde auf -20°C erwärmt und anschließend binnen 5 min 7.91 mL (46.75 mmol) Triethylsilylchlorid hinzugegeben und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Eiswasser versetzt und mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 98:2 zu 95:5) erhält man 8.0 g (87%) Triethyl((4-fluorphenyl)ethinyl)silan **66a** als schwachgelbes Öl.

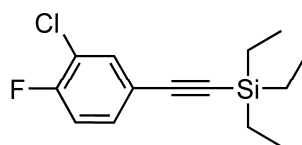
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.50 (q, *J* = 7.90 Hz, 6H), 0.86 (t, *J* = 7.90 Hz, 9H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.31, 6.85, 90.46, 104.83, 115.40 (d, ²*J*_{C,F} = 22 Hz), 118.16, 133.54 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 161.55 (d, ¹*J*_{C,F} = 248 Hz) ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 235 (100, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₁₄H₂₀FSi) ber.: 235.1318
 gef.: 235.1304

7.2.8.3 Herstellung von Triethyl((3-Chlor-4-fluorphenyl)ethinyl)silan **66b**



Der AAV-2 folgend werden 20 g (77.99 mmol) 2-Chlor-1-fluor-4-iodbenzol **74**, 5.60 g (4.84 mmol) Pd(Ph₃)₄, 1.48 g (7.79 mmol) CuI und 14.75 mL (93.58 mmol) Triethylsilylacetylen in 100 mL DMF/Et₂NH (4:1) über 48 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromato-

Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 7:3 zu 1:1) erhält man 850 mg (78 %) 3-(4-Fluorphenyl)-2-iod-5-cyano-4-azaindol **73a** als schwach gelben Feststoff.

Schmp.: 212-214°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.32-7.38 (m, 2H), 7.64-7.80 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 12.72 (br, 1H) ppm.

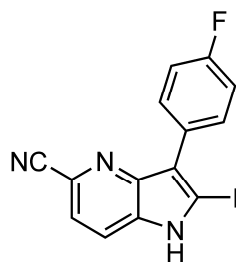
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 91.28, 115.11 (d, $^2J_{C,F}$ = 21 Hz), 118.68, 120.15, 121.62, 125.01, 128.70, 131.46 (d, $^3J_{C,F}$ = 8 Hz), 132.74, 144.12, 161.26 (d, $^1J_{C,F}$ = 244 Hz) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 364 (100, [M+H]⁺), 386 (20, [M+Na]⁺).

APCI-MS: m/z (%): 364 (100, [M+H]⁺), 238 (35, [M-I+2H]⁺).

ESI-HRMS: m/z [M+H]⁺ (C₁₄H₈FIN₃) ber.: 363.9747
 gef.: 363.9738

7.2.9.2 Direkte Herstellung von 2-Iod-5-cyano-4-azaindol **73a**

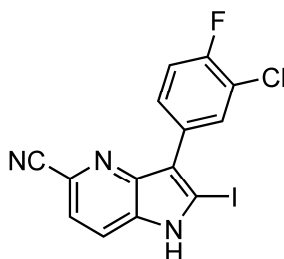


Der AAV-1 folgend werden 4.93 g (15.00 mmol) 6-Iod-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl-amino)picolinonitril **65**, 953 mg (22.50 mmol) LiCl, 6.35 g (60.00 mmol) Na₂CO₃, 1.22 g (1.50 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ und 5.27 g (22.50 mmol) Triethyl((4-fluorphenyl)ethinyl)silan **66a** in 150 mL DMF über 30 h umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1 zu 7:3) erhält man 4.00 g des *N*-THP-geschützten Azaindols **68a** welches mit *NH*-freiem Produkt (**ESI-MS:** m/z (%): 352 [M+H]⁺) verunreinigt ist (HPLC ca. 10%) und direkt roh weiter umgesetzt wird.

Das Substanzgemisch wird in 35 mL Dichlorethan gelöst und mit 3.06 g (8.25 mmol) Bis(pyridin)iodonium Tetrafluoroborat und 1.44 mL (16.50 mmol) Trifluormethansulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über 18 h unter Rückfluss erhitzt, auf Eiswasser gegossen und mit verdünnter NaOH basisch gestellt. Es wird mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 8:2 zu 1:1) erhält man 2.40 g (44% über zwei Stufen) 3-(4-Fluorphenyl)-2-iod-5-cyano-4-azaindol **73a** als bräunlichen Feststoff.

Die analytischen Daten entsprechen dem Produkt der vorangegangenen Synthese, siehe Kapitel 7.2.9.1.

7.2.9.3 Direkte Herstellung von 2-Iod-5-cyano-4-azaindol **73b**



Der AAV-1 folgend werden 4.50 g (13.67 mmol) 6-Iod-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylamino)picolinonitril **65**, 869 mg (20.50 mmol) LiCl, 5.79 g (54.68 mmol) Na₂CO₃, 1.11 g (1.36 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ und 5.51 g (20.50 mmol) Triethyl((3-Chlor-4-fluorphenyl)ethynyl)silan **66b**, 869 mg LiCl, 5.79 g Na₂CO₃ und 1116 mg (1.36 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ in 150 mL DMF über 44 h umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1 zu 7:3) erhält man 5.1 g des *N*-THP-geschützten Azaindols **65b** welches mit *NH*-freiem Produkt (ESI-MS: *m/z* (%): 386 [M+H]⁺) verunreinigt ist und direkt roh weiter umgesetzt wird.

Das Produktgemisch wird in 35 mL Dichlorethan gelöst und mit 3.06 g (8.25 mmol) Bis(pyridin)iodonium Tetrafluoroborat und 1.44 mL (16.50 mmol) Trifluormethansulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über 18 h unter Rückfluss erhitzt, auf Eiswasser gegossen und mit verdünnter NaOH basisch gestellt. Es wird mit DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 8:2 zu 1:1) erhält man 3.60 g (66 % über zwei Stufen) 3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-iod-5-cyano-4-azaindol **73b** als braunen Feststoff.

Schmp.: n. b.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.51 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.73-7.96 (m, 3H), 12.65 (br, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 116.91 (d, ²*J*_{C,F} = 21 Hz), 118.12, 119.62, 119.85, 122.26, 125.12, 128.74 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 129.25 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 129.82, 130.33, 130.70, 141.49, 147.18, 157.18 (d, ¹*J*_{C,F} = 250 Hz) ppm.

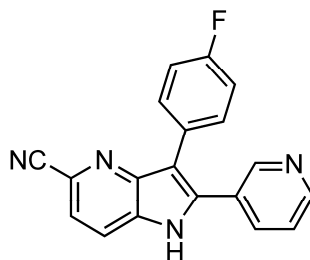
ESI-MS: *m/z* (%): 398 (100, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (C ₁₄ H ₇ ClFIN ₃)	ber.: 397.9357
	gef.: 397.9348

7.2.10 **AAV-3: Synthesen der 2,3-Diaryl-substituierten 5-cyano-4-azaindole (Route B)**

In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[147] werden 1.0 Äq. des 2-Iod-azaindols zusammen mit 1.5 Äq. des Boronsäureesters bzw. der Boronsäure und 3.0 Äq. K₂CO₃ in DME/H₂O (2:1, ~5-10 ml/mmol) gelöst (bei schlechter Löslichkeit der Boronsäure wird ggf. das DME teilweise oder vollständig gegen DMF ersetzt), das Reaktionsgemisch im Ultraschallbad behandelt und dann entgast. Anschließend werden 5 mol% Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ eingetragen und das Reaktionsgemisch im abgeschlossenen Gefäß unter Stickstoff über die angegebene Zeit bei 80°C gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird kieselgelchromatographisch (Schwerkraft-/Flash-Säulenchromatographie) mit dem angegebenen Eluenten aufgereinigt und das Produkt ggf. aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

7.2.10.1 Herstellung von 3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyridin-3-yl)-5-cyano-4-azaindol **18c**



Der AAV-3 folgend werden 140 mg (0.38 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-2-iod-5-cyano-4-azaindol **73a**, 118 mg (0.57 mmol) 3-Pyridin-boronsäure-pinakolester, 159 mg (1.15 mmol) K_2CO_3 und 15 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 24 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/CH = 7:3 zu EE/MeOH 95:5) erhält man 85 mg (70%) 3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyridin-3-yl)-5-cyano-4-azaindol **18c** als gelbweißen Feststoff.

Schmp.: 251-252°C.

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7.20-7.32 (m, 2H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 2.2 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 2.3 Hz, J = 0.7 Hz, 1H), 12.59 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 113.21, 115.44 (d, $^2J_{C,F}$ = 21 Hz), 118.90, 119.58, 122.09, 123.74, 125.31, 127.16, 128.41, 130.44, 131.86 (d, $^3J_{C,F}$ = 8 Hz), 136.03, 137.93, 145.45, 149.05, 149.71, 161.21 (d, $^1J_{C,F}$ = 244 Hz) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 315 (100, $[M+H]^+$).

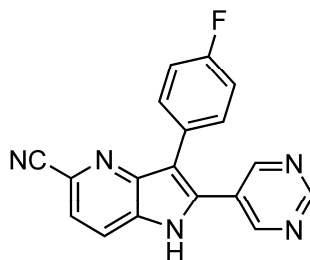
APCI-MS: m/z (%): 315 (100, $[M+H]^+$), 290 (35, $[M-CN+2H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{12}FN_4$)

ber.: 315.1046

gef.: 315.1038

7.2.10.3 Herstellung von 3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyrimidin-5-yl)-5-cyano-4-azaindol **18u**



Der AAV-3 folgend werden 181 mg (0.50 mmol) 3-(4-Fluorphenyl)-2-iod-5-cyano-4-azaindol **73a**, 92 mg (0.75 mmol) Pyrimidin-5-yl-boronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 und 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DMF/ H_2O über 5 h umgesetzt, dann nochmals 2 mg $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ und 9 mg der Boronsäure nachgegeben und die Reaktionsmischung für weitere 23 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/CH = 7:3 zu EE) erhält man 15 mg (9%) 3-(4-Fluorphenyl)-2-(pyrimidin-5-yl)-5-cyano-4-azaindol **18u** als gelben Feststoff.

Schmp.: 230-232°C.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7.23-7.39 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 12.04 (br, 1H) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 316 (100, $[M+H]^+$), 653 (20, $[2M+Na]^+$).

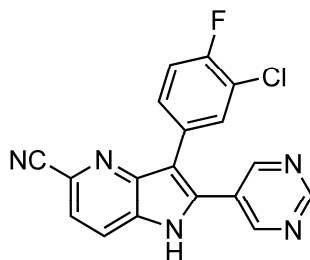
EI-MS: m/z (%): 315 (100, $[M]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{18}H_{11}FN_5$)

ber.: 316.0998

gef.: 316.0992

7.2.10.4 Herstellung von 3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-(pyrimidin-5-yl)-5-cyano-4-azaindol **18v**



Der AAV-3 folgend werden 198 mg (0.50 mmol) 3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-iod-5-cyano-4-azaindol **73b**, 95 mg (0.75 mmol) Pyrimidin-5-yl-boronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 und 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7 mL DME über 16 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/CH = 7:3 zu EE/MeOH = 95:5) und Kristallisation aus Ether erhält man 10 mg (5%) 3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-(pyrimidin-5-yl)-5-cyano-4-azaindol **18v** als beigen Feststoff.

Schmp.: n. b.

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.48-7.60 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.1 Hz, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 12.81 (br, 1H) ppm.

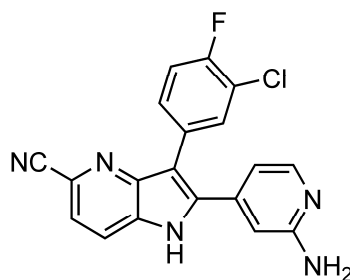
ESI-MS: m/z (%): 350 (100, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{18}H_{10}ClFN_5$)

ber.: 350.0608

gef.: 350.0603

7.2.10.5 Herstellung von 2-(2-Aminopyridin-4-yl)-3-(3-chlor-4-fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindol **18w**



Der AAV-3 folgend werden 198 mg (0.50 mmol) 3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-iod-5-cyano-4-azaindol **73b**, 103 mg (0.75 mmol) 2-Amino-pyrimidin-4-yl-boronsäure **87a**, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 und 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7 mL DME über 25 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/CH = 7:3 zu EE/MeOH = 95:5) und Kristallisation aus Ether erhält man 15 mg (8%) 2-(2-Aminopyridin-4-yl)-3-(3-chlor-4-fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindol **18w** als gelben Feststoff.

Schmp.: 240-241°C.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 6.13 (br, 2H), 7.42-7.58 (m, 4H), 7.70 (dd, J = 7.2 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 6.0 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 12.53 (br, 1H) ppm.

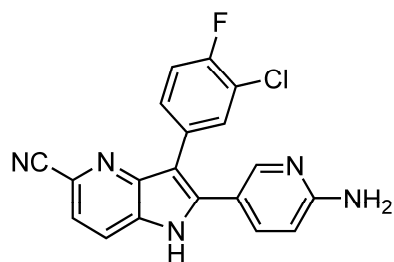
ESI-MS: m/z (%): 364 (100, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{12}ClFN_5$)

ber.: 364.0765

gef.: 364.0756

7.2.10.7 Herstellung von 2-(6-Aminopyridin-3-yl)-3-(3-chlor-4-fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindol **18y**



Der AAV-3 folgend werden 198 mg (0.50 mmol) 3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-iod-5-cyano-4-azaindol **73b**, 171 mg (0.75 mmol) 2-Aminopyridin-5-Boronsäurepinakolester, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 und 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7 mL DME über 22 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/CH = 7:3 zu EE/MeOH = 95:5) und Kristallisation aus Ether erhält man 141 mg (24%) 2-(6-Aminopyridin-3-yl)-3-(3-chlor-4-fluorphenyl)-5-cyano-4-azaindol **18y** als beige Kristalle.

Schmp.: 220-221°C.

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 6.41 (br, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.67-7.71 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 12.29 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 107.68, 109.07, 114.33, 116.89 (d, $^2J_{CF}$ = 20 Hz), 118.73, 119.09, 119.26 (d, $^2J_{CF}$ = 18 Hz), 121.57, 124.77, 130.21, 130.27, 130.85, 131.25, 136.97, 140.65, 145.75, 148.16, 155.87 (d, $^1J_{CF}$ = 243 Hz), 159.99 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 364 (100, $[M+H]^+$)

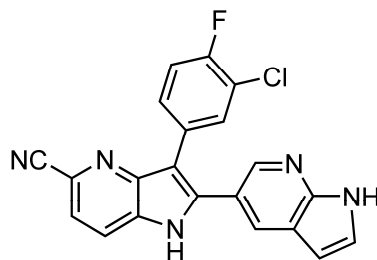
EI-MS: m/z (%): 363 (100, $[M]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{12}ClFN_5$)

ber.: 364.0765

gef.: 364.0759

7.2.10.9 Herstellung von 3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-(7-azaindol-5-yl)-5-cyano-4-azaindol **18aa**



Der AAV-3 folgend werden 198 mg (0.50 mmol) 3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-iod-5-cyano-4-azaindol **73b**, 183 mg (0.75 mmol) 7-Azaindol-5-boronsäurepinakolester, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 und 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7 mL DME über 25 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/CH = 7:3 zu EE) und erneuter Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/CH = 1:1 zu EE) erhält man 91 mg (46%) 3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-2-(7-azaindol-5-yl)-5-cyano-4-azaindol **18aa** als hellbeigen Feststoff.

Schmp.: 297-298°C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 6.55 (dd, J = 3.5 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.2 Hz, J = 1.3 Hz, 2H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 11.93 (br, 1H) 12.51 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 100.05, 109.69, 116.41 (d, $^2J_{CF}$ = 21 Hz), 118.64 (d, $^2J_{CF}$ = 27 Hz), 118.72 (2x), 121.26, 124.44, 127.11, 129.73, 129.79, 129.97, 130.23, 130.26, 130.81, 140.76, 142.29, 145.08, 155.39 (d, $^1J_{CF}$ = 242 Hz) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 388 (100, $[M+H]^+$).

EI-MS: m/z (%): 387 (100, $[M]^+$), 351 (75, $[M-HCl]^+$).

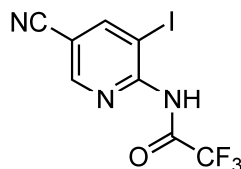
ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{21}H_{11}ClFN_5$)

ber.: 388.0765

gef.: 388.0758

7.2.11 Synthesen der Vorstufen zur baseninduzierten Azaindol-synthese

7.2.11.1 Herstellung von *N*-Trifluoracetyl-2-amino-5-cyano-3-iod-pyridin **60**

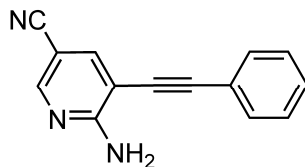


In Anlehnung an die Literaturvorschrift von Cacchi *et al.*^[241] werden 1.00 g (4.08 mmol) 6-Amino-5-iodnicotinonitril **44a** und 1.69 mL (12.24 mmol) Triethylamin bei 0°C in 15 mL Dichlormethan vorgelegt und binnen 25 min 1.13 mL (8.16 mmol) Trifluoacetanhydrid in 10 mL Dichlormethan zugetropft. Nach Rühren bei Raumtemperatur über 24 h wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 8:2) erhält man 300 mg (21%) *N*-Trifluoracetyl-2-amino-5-cyano-3-iod-pyridin **60** als hellen Schaum.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 12.04 (br, 1H) ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 342 (100, [M+H]⁺).

7.2.11.2 Herstellung von 6-Amino-5-(phenylethynyl)nicotinonitril **76a**



Unter Stickstoff werden 5.00 g (20.40 mmol) 6-Amino-5-iodnicotinonitril **44a**, 1.36 g (3 mmol/g, 4.08 mmol) Triphenylphosphin (polymergebunden, PS mit 2% DVB), 487 mg (1.02 mmol) Pd(OAc)₂ und 388 mg (2.04 mmol) CuI in 30 mL DMF (abs.) suspendiert und mit 15 mL Triethylamin versetzt. Dann werden 2.68 mL (24.48 mmol) Phenylacetylen zuge-
tropft und die Reaktionsmischung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Kieselgel und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in EE aufge-

nommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 8:2 zu 1:1) aufgereinigt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 3.15 g (70%) 6-Amino-5-(phenylethynyl)nicotinonitril **76a** als beige Kristalle.

Schmp.: 190-192°C.

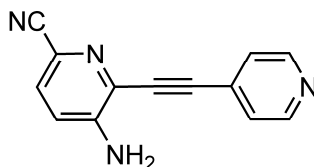
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.40 (br, 2H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.63-7.73 (m, 2H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 83.22, 95.25, 95.45, 101.37, 117.96, 121.89, 128.51, 129.00, 131.63, 142.14, 152.59, 160.80 ppm.

APCI-MS: m/z (%): 260 (5, $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+$), 220 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3$ (219.241)	ber.:	C: 76.70	H: 4.14	N: 19.17
	gef.:	C: 76.35	H: 3.95	N: 19.55

7.2.11.3 Herstellung von 5-Amino-6-(pyridin-4-ylethynyl)nicotinonitril **83a**



In einem Schlenkkolben werden 5.02 g (20.50 mmol) 5-Amino-6-iodpicolinonitril **46** und 33.39 g (102.50 mmol) CsCO_3 im Vakuum getrocknet und unter Stickstoff in 100 mL THF (abs.) gelöst. Es werden 3.14 g (22.55 mmol) 4-Ethynylpyridin-Hydrochlorid, 390 mg (2.05 mmol) CuI und 837 mg (1.02 mmol) $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ eingetragen und die Lösung bei 50°C über 48 h, dann für weitere 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird über Celite[®] abfiltriert und mit EE nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingengt und der Rückstand mit NaCl -Lösung versetzt, mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH = 99:1 zu 95:5) und Umkris-

tallisieren aus Ethanol/Petrolether erhält man 2.80 g (62 %) 5-Amino-6-(pyridin-4-ylethin-yl)picolinonitril **83a** als gelben Feststoff.

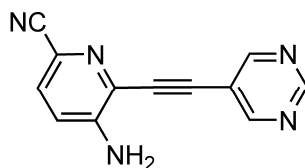
Schmp.: 240-241°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.82 (br, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.62-7.72 (m, 3H), 8.66 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 88.26, 91.30, 118.03, 118.73, 120.34, 125.59, 126.22, 129.38, 129.86, 149.36, 149.82 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 463 (20, [2M+Na]⁺), 221 (100, [M+H]⁺).

7.2.11.4 Herstellung von 5-Amino-6-(pyrimidin-5-yl-ethinyl)nicotinonitril **83b**



In einem Schlenkkolben werden 1.50 g (6.12 mmol) 5-Amino-6-iodpicolinonitril **46** und 6.00 g (18.41 mmol) CsCO₃ im Vakuum getrocknet und unter Stickstoff in 50 mL THF (abs.) gelöst. Es werden 0.70 g (6.73 mmol) 5-Ethynylpyrimidin, 116 mg (0.61 mmol) CuI und 249 mg (0.30 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ eingetragen und die Lösung bei Raumtemperatur über 24 h gerührt. Es wird über Celite[®] abfiltriert und mit EE nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeeengt und der Rückstand direkt über Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH = 99:1 zu 95:5) aufgereinigt. Man erhält 590 mg (43 %) 5-Amino-6-(pyrimidin-5-ylethinyl)nicotinonitril **83b** als gelb-braunen Feststoff.

Schmp.: 118-123°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.90 (br, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 9.16 (s, 2H), 9.23 (s, 1H) ppm.

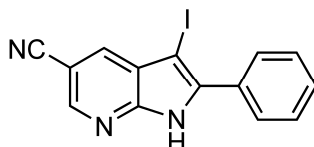
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 87.68, 90.34, 118.00, 118.14, 118.54, 120.20, 126.12, 129.82, 149.23, 157.08, 159.08 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 222 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

EI-HRMS: m/z ($\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_5$) ber.: 221.0701
gef.: 221.0682

7.2.12 Synthesen der 3-Iod-5-cyano-azaindole

7.2.12.1 Cyclisierung zum 5-Cyano-3-iod-2-phenyl-7-azaindol 79a



Zu einer Lösung von 321 mg (2.86 mmol) KO^tBu in 5 mL NMP wird unter Stickstoff über 10 min eine Lösung aus 370 mg (1.68 mmol) 6-Amino-5-(phenylethynyl)nicotinonitril **73** in 1 mL NMP bei Raumtemperatur zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend bei 60°C für 3.5 h gerührt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend binnen 10 min bei -5°C eine Lösung von 569 mg *N*-Iodsuccinimid in 5 mL NMP zugetropft. Nach 1.75 h bei Raumtemperatur wird mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt und mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 7:3) aufgereinigt. Man erhält 530 mg (91%) 5-Cyano-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **79a** als gelben Feststoff.

Schmp.: 170-171°C.

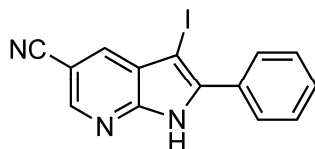
^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.64-7.48 (m, 3H), 7.83-7.92 (m, 2H), 8.24 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 13.11 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 101.13, 118.42, 123.62, 125.72, 128.61, 128.80, 129.30, 130.59, 132.93, 141.47, 146.72, 149.98 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 346 (100, $[M+H]^+$).

APCI-MS: m/z (%): 386 (15, $[M+H+MeCN]^+$), 346 (100, $[M+H]^+$).

7.2.12.2 Iodierung zum 5-Cyano-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **79a**

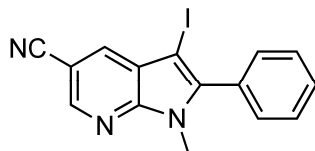


Zu einer Lösung von 150 mg (0.68 mmol) 5-Cyano-2-phenyl-7-azaindol **75** in 5 mL THF (abs.) wird bei -5°C binnen 10 min eine Lösung von 230 mg (1.02 mmol) *N*-Iodsuccinimid in 5 mL THF hinzu getropft. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 8:2) aufgereinigt. Man erhält 173 mg (73%) 5-Cyano-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **79a** als gelbweißen Feststoff.

Die analytischen Daten entsprechen dem Produkt der vorangegangenen Synthese, siehe Kapitel 7.2.12.1.

7.2.13 Synthese der *N*-geschützten 3-iod-7-azaindole

7.2.13.1 Herstellung von *N*-Methyl-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **80**

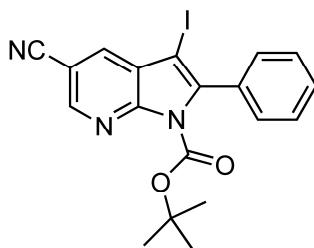


In einem Schlenkkolben werden 15 mg (60%ig in Paraffinöl, 0.37 mmol) Natriumhydrid bei 0°C unter Stickstoff in 2 mL DMF vorgelegt, 100 mg (0.29 mmol) 5-Cyano-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **79a** hinzugegeben und das Reaktionsgemisch binnen 30 min auf Raumtemperatur erwärmt. Es werden 23 μL (0.37 mmol) Iodmethan hinzu getropft und das Reaktionsgemisch für 30 min gerührt, auf ges. NaCl -Lösung gegeben und anschließend mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 7:3)

aufgereinigt. Man erhält 91 mg (87%) *N*-Methyl-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **80** als farblosen Feststoff, der ohne weitere Charakterisierung direkt in der Phenylierungsreaktion (siehe Kapitel 7.2.16.1) eingesetzt wird.

ESI-MS: m/z (%): 360 (100, $[M+H]^+$).

7.2.13.2 Herstellung von *N*-Boc-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **81**



Zu einer Lösung von 100 mg (0.29 mmol) 5-Cyano-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **79a** in 5 mL Dioxan (abs.) werden 3.5 mg (0.02 mmol) DMAP hinzugegeben. Anschließend werden bei 0°C 69 mg (0.31 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 3 mL Dioxan hinzu getropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei 0°C und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 7:3) aufgereinigt. Man erhält 114 mg (88%) *N*-Boc-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **81** als weiß-gelben Feststoff.

Schmp.: 168-167°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.20 (s, 9H), 7.45-7.67 (m, 5H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 26.21, 66.59, 84.62, 103.75, 117.10, 123.00, 127.86, 129.13, 131.37 (2x), 133.66, 142.00, 145.56, 147.84, 148.41 ppm.

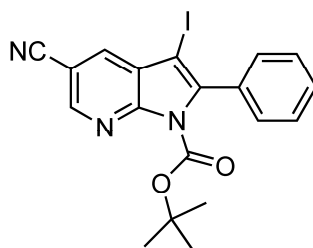
ESI-MS: m/z (%): 446 (15, $[M+H]^+$), 390 (100, $[M-^t\text{Bu}+2H]^+$), 346 (15 $[M-\text{Boc}+H]^+$).

EI-MS: m/z (%): 445 (5, $[M]^+$), 345 (100, $[M-\text{Boc}+2H]^+$), 57 (75, $[^t\text{Bu}]^+$).

7.2.14 AAV-4: Direkte Synthesen der *N*-Boc-3-iod-azaindole

In einem Schlenkkolben werden 1.7 Äq. KO^tBu in NMP vorgelegt und bei Raumtemperatur 1.0 Äq. des *o*-Alkinylanilins bzw. -aminopyridins in 5 mL NMP zugetropft und die Reaktionsmischung (~1 mL/mmol bezogen auf das Amin) bei 90°C über die angegebene Zeit gerührt. Es wird auf 0°C abgekühlt, 1.5 Äq. *N*-Iodsuccinimid in NMP oder DCM hinzugegetropft und bei Raumtemperatur 1-2 h nachgerührt. Anschließend wird erneut auf 0°C gekühlt und 1.0 Äq. DMAP und 5.0 Äq. Di-*tert*-butyldicarbonat in NMP oder DCM zugetropft. Nach der angegebenen Zeit bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf die zehnfache Menge an Eiswasser gegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird kieselgelchromatographisch (Schwerkraft-/Flash-Säulenchromatographie) mit dem angegebenen Eluenten über neutralem Al₂O₃ aufgereinigt. Die mit NMP verunreinigten Fraktionen können mit kaltem Petrolether gefällt werden. Das Produkt wird gegebenenfalls aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

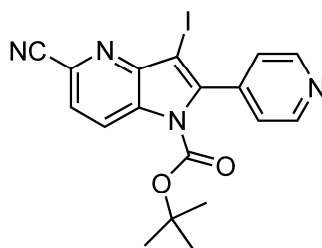
7.2.14.1 Herstellung von *N*-Boc-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **81**



Der AAV-4 folgend werden 330 mg (1.50 mmol) 6-Amino-5-(phenylethynyl)nicotinonitril **73**, 287 mg (2.55 mmol) KO^tBu in 15 mL über 2.5 h umgesetzt und anschließend mit 507 mg (2.55 mmol) *N*-Iodsuccinimid, zugetropft in 5 mL NMP, zur Reaktion gebracht. Die weitere Umsetzung erfolgt mit 183 mg (1.50 mmol) DMAP und 1.64 g (7.52 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat, zugetropft in 5 mL NMP, über 0.75 h. Nach Säulenchromatographie über neutralem Al₂O₃ (Laufmittel: EE/CH = 9:1 zu 7:3) erhält man 540 mg (80%) *N*-Boc-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **81** als farblosen Feststoff.

Die analytischen Daten entsprechen dem Produkt der vorangegangenen Synthese, siehe Kapitel 7.2.13.2.

7.2.14.2 Herstellung von *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol 82a



Der AAV-4 folgend werden 331 mg (1.50 mmol) 5-Amino-6-(pyridin-4-ylethynyl)picolinonitril **83a**, 287 mg (2.55 mmol) KO^tBu in 15 mL über 4 h umgesetzt und anschließend mit 507 mg (2.55 mmol) *N*-Iodsuccinimid, zugetropft in 10 mL NMP, zur Reaktion gebracht. Die weitere Umsetzung erfolgt mit 183 mg (1.50 mmol) DMAP und 1.64 g (7.52 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat, zugetropft in 5 mL NMP, über 0.75 h. Nach Säulenchromatographie über neutralem Al₂O₃ (Laufmittel: EE) und Kristallisation aus PE/EtOH erhält man 563 mg (83%) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a** als farblosen Feststoff.

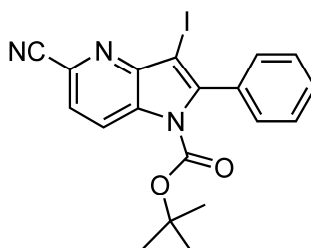
Schmp.: 126-129°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.23 (s, 9H), 7.51-7.57 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.73-8.78 (m, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 26.81, 75.04, 86.02, 117.81, 124.10, 124.46, 125.47, 128.32, 131.22, 141.03, 143.77, 147.27, 147.76, 149.47 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 447 (100, [M+H]⁺), 391 (30, [M-^tBu+2H]⁺), 347 (5 [M-Boc+H]⁺).

7.2.14.3 Herstellung von *N*-Boc-3-iod-2-phenyl-4-azaindol 82b



Der AAV-4 folgend werden 160 mg (0.73 mmol) 5-Amino-6-(phenyl-ethynyl)picolinonitril **83c**, 139 mg (1.24 mmol) KO^tBu in 5 mL über 3 h umgesetzt und anschließend mit 246 mg (1.09 mmol) *N*-Iodsuccinimid, das direkt eingetragen wird, zur Reaktion gebracht. Die

weitere Umsetzung erfolgt mit 89 mg (0.73 mmol) DMAP und 796 mg (3.64 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat, zugetropft in 5 mL NMP, über 0.5 h. Nach Säulenchromatographie über neutralem Al₂O₃ (Laufmittel: CH/EE = 7:3) und Kristallisation aus PE/EtOH erhält man 239 mg (73%) *N*-Boc-3-iod-2-phenyl-4-azaindol **82b** als farblosen Feststoff.

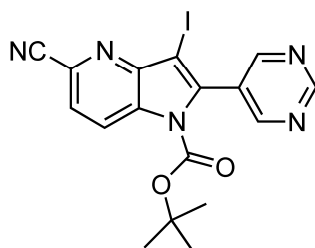
Schmp.: 136-137°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.21 (s, 9H), 7.46-7.59 (m, 5H), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 74.22, 85.36, 117.92, 123.65, 125.09, 128.07 (2x), 128.97 (2x), 129.65, 131.23, 132.86, 146.56, 147.63, 147.86 ppm.

APCI-MS: *m/z* (%): 445.7 (40, [M+H]⁺), 389 (100, [M-*t*Bu+H]⁺), 346 (95 [M-Boc+H]⁺).

7.2.14.4 Herstellung von *N*-Boc-3-iod-2-(pyrimidin-5-yl)-4-azaindol **82c**



Der AAV-4 folgend werden 230 mg (1.04 mmol) 5-Amino-6-(pyrimidin-5-ylethynyl)nicotinitril **83b**, 198 mg (1.76 mmol) KO^{*t*}Bu in 5 mL über 18 h umgesetzt und anschließend mit 350 mg (1.56 mmol) *N*-Iodsuccinimid, das in 5 mL DCM gelöst ist, zur Reaktion gebracht. Die weitere Umsetzung erfolgt mit 127 mg (1.04 mmol) DMAP und 680 mg (3.11 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat, zugetropft in 5 mL DCM, über 0.5 h. Nach Säulenchromatographie über neutralem Al₂O₃ (Laufmittel: CH/EE = 8:2 zu EE) und Kristallisation aus PE/EtOH erhält man 275 mg (59%) *N*-Boc-3-iod-2-(pyrimidin-5-yl)-4-azaindol **82c** als beige Kristalle.

Schmp.: 140-141°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.29 (s, 9H), 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.33 (s, 1H) ppm.

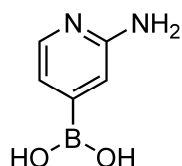
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 27.05, 76.97, 86.11, 117.74, 124.36, 125.56, 128.37, 128.39, 131.27, 140.45, 147.35, 147.60, 157.31, 158.14 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 448 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 392 (30, $[\text{M}-t\text{Bu}+2\text{H}]^+$), 347 (5 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.14 mol% H_2O ; 447.230)	ber.:	C: 45.65	H: 3.16	N: 15.66
	gef.:	C: 45.50	H: 3.20	N: 15.57

7.2.15 Synthesen der Boronsäuren 87

7.2.15.1 Herstellung von Pyridin-4-yl-boronsäure 87a



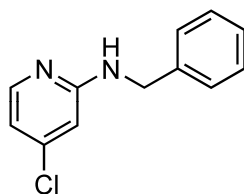
In Anlehnung an die Literaturvorschrift von Buchwald *et al.*^[161] werden in einem Schlenk- kolben 2.83 g (22.01 mmol) 4-Chlor-2-aminopyridin **86a** unter Stickstoff in 100 mL Dioxan (abs.) gelöst und anschließend 8.38 g (33.02 mmol) Bis(pinakolato)diboron, 6.80 g (70.07 mmol) KOAc, 734 mg (1.54 mmol) Dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin und 253 mg (0.440 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ eingetragen und das Reaktionsgemisch für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand direkt über Kieselgelchromatographie (Laufmittel: MeOH/TEA 8:2) aufgereinigt und aus MeOH/Aceton umkristallisiert. Man erhält 2.90 g (95%) Pyridin-4-yl-boronsäure **87a** als farblosen Feststoff.

Schmp.: n. b.

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 5.66 (br, 2H), 6.74-6.79 (m, 1H), 7.84 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.79 (br, 2H) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 139 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

7.2.15.2 Herstellung von *N*-Benzyl-4-chlor-2-aminopyridin **89b**



In einem Schlenk-Kolben werden 1.00 g Molekularsieb (Merck 3 Å) getrocknet und unter Stickstoff mit einer Lösung von 2.27 g (17.65 mmol) 4-Chlor-2-aminopyridin **86a** in 25 mL THF (abs.) überschichtet. Anschließend werden 2.32 mL (22.95 mmol) Benzaldehyd und 4 Tropfen Eisessig hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über 24 h unter Rückfluss erhitzt. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1.66 g (26.48 mmol) Natriumcyanoborhydrid portionsweise eingebracht und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Dann werden 1.00 g (Trockeneinwaage) mit H₂O benetztes Kieselgel hinzugegeben, 15 min nachgerührt und die Reaktionsmischung vom Rückstand abfiltriert. Das Filtrat wird direkt zusammen mit ca. 5 g Diatomenerde im Vakuum eingengt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE 1:1) und Umkristallisation aus Ether erhält man 1.10 g (28%) *N*-Benzyl-4-chlor-2-aminopyridin **89b** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 135-138°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 4.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.53-6.60 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 4H), 7.38 (br, 1H), 7.90-7.96 (m, 1H) ppm.

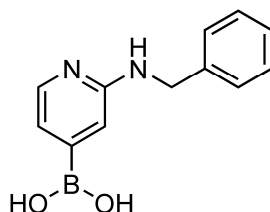
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 43.58, 106.47, 111.24, 126.12, 126.66, 127.73, 139.50, 142.03, 148.67, 159.19 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 219 (100, [M+H]⁺).

APCI-MS: *m/z* (%): 219 (100, [M+H]⁺), 91 (15, [Bn]⁺).

C₁₂H₁₁ClN₂ (218.682)	ber.:	C: 65.91	H: 5.07	N: 12.81
	gef.:	C: 65.90	H: 5.10	N: 12.70

7.2.15.3 Herstellung von 2-(Benzylamino)pyridin-4-yl-boronsäure **87b**



In Anlehnung an die Literaturvorschrift von Buchwald *et al.*^[161] werden in einem Schlenkkolben 1.00 g (4.57 mmol) *N*-Benzyl-4-chlor-2-aminopyridin **89b** unter Stickstoff in 9 mL Dioxan (abs.) gelöst und anschließend 1.74 g (6.85 mmol) Bis(pinakolato)diboron, 1.34 g (13.71 mmol) KOAc, 152 mg (0.32 mmol) Dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin und 52 mg (0.025 mmol) Pd₂(dba)₃ eingetragen und das Reaktionsgemisch für 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand direkt über Kieselgelchromatographie (Laufmittel: MeOH/TEA 8:2) aufgereinigt. Man erhält 1.15 g (quant.) 2-(Benzylamino)pyridin-4-yl-boronsäure **87b** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 140-190°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.49 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.80 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.02 (br, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H), 7.91 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (br, 2H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 44.81, 113.31, 115.63, 125.85, 126.57, 127.58, 140.31, 142.85, 145.43, 157.49, 168.52 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 229 (100, [M+H]⁺).

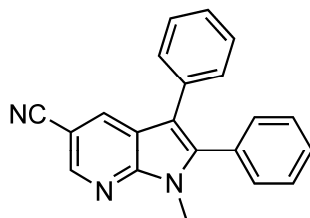
APCI-MS: *m/z* (%): 229 (100, [M+H]⁺).

7.2.16 AAV-5: Synthesen der 2,3-Diaryl-substituierten 5-Cyanoazaindole (Route A)

In einem Schlenkkolben oder Schraubdeckelgefäß wird 1.0 Äq. des 3-Iod-azaindols zusammen mit 1.5 Äq. des Boronsäureesters bzw. der Boronsäure und 3.0 Äq. K₂CO₃ in DME/H₂O (2:1, ~5-10 mL/mmol) gelöst (bei schlechter Löslichkeit der Boronsäure wird ggf.

das DME teilweise oder vollständig gegen DMF ersetzt) und das Reaktionsgemisch im Ultraschallbad behandelt und dann entgast. Anschließend werden 5 mol% Pd(dp-pf)Cl₂·CH₂Cl₂ eingetragen und das Reaktionsgemisch im abgeschlossenen Gefäß unter Stickstoff über die angegebene Zeit bei 80°C gerührt. Bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen bis ca. 40°C wird entweder ethanolische HCl oder TFA hinzugegeben und bei 80°C über die angegebene Zeit gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt und mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird kieselgelchromatographisch (Schwerkraft-/Flash-Säulenchromatographie) mit dem angegebenen Eluenten aufgereinigt und das Produkt ggf. aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

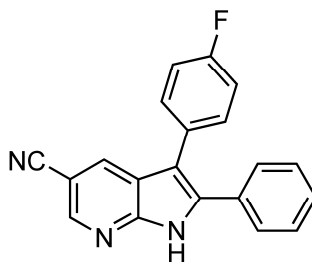
7.2.16.1 Herstellung von *N*-Methyl-2,3-diphenyl-5-cyano-7-azaindol **61b**



In einem Schlenkkolben werden 50 mg (0.14 mmol) *N*-Methyl-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **80** zusammen mit 14 mg (0.04 mmol) Natriumtetraphenylborat, 20 mg (0.14 mmol) K₂CO₃ und 1.6 mg (0.007 mmol) Pd(OAc)₂ in 1.5 mL DMF/H₂O (2:1) gelöst, entgast und bei 50°C über 15 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegeben und mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1) aufgereinigt. Man erhält 30 mg (66%) *N*-Methyl-2,3-diphenyl-5-cyano-7-azaindol **61b** als farblosen Feststoff.

Die analytischen Daten entsprechen dem Produkt der vorangegangenen Synthese, siehe Kapitel 7.2.5.1.

7.2.16.2 Herstellung von 5-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-2-phenyl-7-aza-indol **19b**



Der AAV-5 folgend werden 200 mg (0.44 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **81**, 94 mg (0.67 mmol) 4-Fluorbenzolboronsäure, 186 mg (1.34 mmol) K_2CO_3 , 18 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 2.5 h umgesetzt und anschließend mit 2.5 mL TFA über 15 h zur Reaktion gebracht. Nach zweifacher Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1) erhält man 105 mg (74%) 5-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-2-phenyl-7-azaindol **19b** als schwachgelben Feststoff.

Schmp.: 249-250°C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.25 (dd, J = 9.4 Hz, J = 2.1 Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 5H), 7.50 (dd, J = 7.8 Hz, J = 1.4 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 12.85 (br, 1H) ppm.

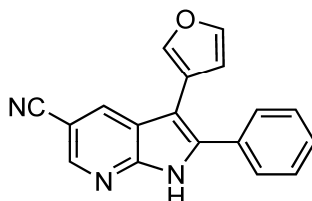
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 100.09, 110.96, 115.29 (d, $^2J_{C,F}$ = 21 Hz), 118.27, 119.05, 128.19, 128.22, 128.73, 128.77, 130.04, 130.77, 131.11 (d, $^3J_{C,F}$ = 8 Hz), 136.78, 145.51, 148.52, 160.71 (d, $^1J_{C,F}$ = 244 Hz) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 313 (100, $[M+H]^+$).

EI-MS: m/z (%): 313 (100, $[M]^+$).

C₂₀H₁₂FN₃ (313.328)	ber.:	C: 76.67	H: 3.86	N: 13.41
	gef.:	C: 76.56	H: 4.00	N: 13.55

7.2.16.3 Herstellung von 5-Cyano-3-(furan-3-yl)-2-phenyl-7-azaindol **19f**



Der AAV-5 folgend werden 222 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **81**, 145 mg (0.75 mmol) Furan-3-yl-boronsäurepinakolester, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 , 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 5 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL ethanolischer HCl über 18 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 8:2) erhält man 129 mg (74%) 5-Cyano-3-(furan-3-yl)-2-phenyl-7-azaindol **19f** als schwachgelben Feststoff.

Schmp.: 224-226°C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.45-7.50 (m, 3H), 7.63 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.4 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 2.0 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.5 Hz, J = 0.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 12.75 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 100.3, 103.5, 110.7, 116.8, 188.8, 119.2, 128.6, 128.8, 128.9, 130.8, 131.7, 137.5, 140.4, 143.5, 145.9, 149.1 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 286 (100, $[M+H]^+$), 593 (25, $[2M+Na]^+$).

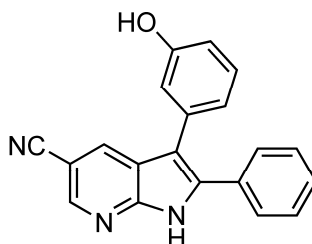
EI-MS: m/z (%): 285 (100, $[M]^+$).

$C_{18}H_{11}N_3O$ (285.090)

ber.: C: 75.78 H: 3.89 N: 14.73

gef.: C: 75.60 H: 4.20 N: 14.10

7.2.16.4 Herstellung von 5-Cyano-3-(3-hydroxyphenyl)-2-phenyl-7-aza-indol **19g**



Der AAV-5 folgend werden 222 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **81**, 165 mg (0.75 mmol) Phenol-3-yl-boronsäurepinakolester, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 , 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 5 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL ethanolischer HCl über 18 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 8:2) erhält man 118 mg (75%) 5-Cyano-3-(3-hydroxyphenyl)-2-phenyl-7-azaindol **19g** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 279-280°C.

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 6.72-6.80 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 8.8 Hz, J = 0.5 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.4 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.42 (br, 1H), 12.75 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 100.4, 112.6, 114.1, 116.3, 118.7, 119.6, 120.3, 128.5, 128.6, 129.8, 130.7, 131.1, 134.1, 137.0, 145.8, 149.1, 157.6 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 312 (100, $[M+H]^+$).

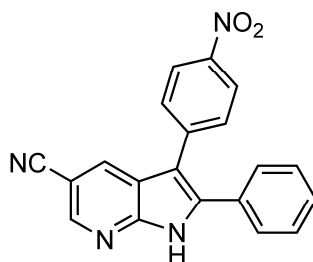
EI-MS: m/z (%): 311 (100, $[M]^+$).

$C_{20}H_{13}N_3O \cdot H_2O$ (0.14 mol% H_2O ; 311.337)

ber.: C: 76.51 H: 4.27 N: 13.38

gef.: C: 76.50 H: 4.70 N: 13.30

7.2.16.5 Herstellung von 5-Cyano-3-(4-nitrophenyl)-2-phenyl-7-azaindol **19h**



Der AAV-5 folgend werden 222 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-phenyl-7-azaindol **81**, 125 mg (0.75 mmol) 4-Nitrophenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 , 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 4.5 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL ethanolischer HCl über 24 h zur Reaktion gebracht. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 7:3 zu 6:4) erhält man 141 mg (82%) 5-Cyano-3-(4-nitrophenyl)-2-phenyl-7-azaindol **19h** als gelben Feststoff.

Schmp.: $>300^\circ C$.

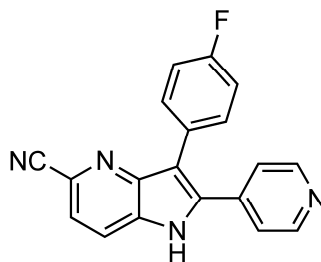
1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7.44-7.47 (m, 3H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.42 (br, 1H), 13.15 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 101.1, 110.4, 118.6, 118.9, 124.0, 128.9, 129.1, 129.2, 130.1, 130.5, 131.5, 139.1, 140.5, 145.8, 146.3, 149.2 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 341 (100, $[M+H]^+$), 295 (25, $[C_{20}H_{13}N_3]^+$).

$C_{20}H_{13}N_3O \cdot EE$ (0.21 mol% EE; 340.335)	ber.:	C: 69.74	H: 3.85	N: 15.59
	gef.:	C: 69.30	H: 3.80	N: 15.60

7.2.16.6 Herstellung von 5-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18d**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 104 mg (0.75 mmol) 4-Fluorphenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 , 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 2.5 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL ethanolischer HCl über 16 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1) und Umkristallisation aus MeOH erhält man 136 mg (86%) 5-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18d** als gelben Feststoff.

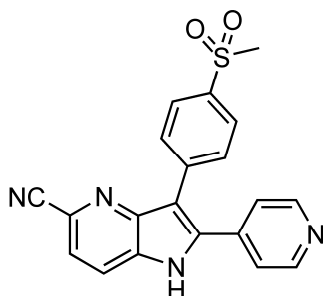
Schmp.: $>230^\circ C$ (Zersetzung).

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7.30 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.2 Hz, 2H), 7.48-7.53 (m, 4H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 6.0 Hz, J = 1.6 Hz, 2H), 12.65 (br, 1H) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 314 (100, $[M+H]^+$).

EI-MS: m/z (%): 313 (100, $[M-H]^+$), 286 (15, $[C_{17}H_{10}FN_3]^+$).

7.2.16.7 Herstellung von 5-Cyano-3-(4-methylsulfonyl-phenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18e**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 150 mg (0.75 mmol) 4-(Methylsulfonyl)phenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 , 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 3.5 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL ethanolischer HCl über 4 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH = 9:1) erhält man 96 mg (51%) 5-Cyano-3-(4-methylsulfonyl-phenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18e** als schwach gelben Feststoff.

Schmp.: 294-296°C.

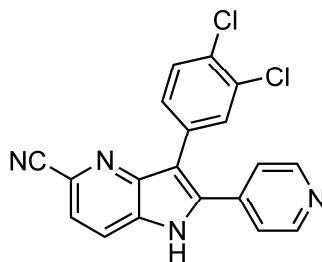
1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7.55 (dd, J = 4.2 Hz, J = 1.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 6.0 Hz, J = 1.6 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.2 Hz, J = 1.4 Hz, 2H), 12.83 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 43.0, 112.9, 118.2, 119.8, 122.2, 122.4, 125.4, 126.7, 129.8, 130.1, 136.8, 137.6, 138.2, 138.5, 144.5, 149.7 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 375 (100, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{20}H_{15}N_4O_2S$)	ber.: 375.0915
	gef.: 375.0904

7.2.16.8 Herstellung von 5-Cyano-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18f**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 147 mg (0.75 mmol) 3,4-Dichlorphenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 , 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 3 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL ethanolischer HCl über 15 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 1:9 zu EE zu EE/MeOH 95:5) erhält man 92 mg (50%) 5-Cyano-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18f** als beigen Feststoff.

Schmp.: $>300^\circ C$.

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7.42 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 4.5 Hz, J = 1.6 Hz, 2H), 7.64-7.89 (m, 3H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.6 Hz, J = 1.5 Hz, 2H), 12.73 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 112.52, 118.75, 120.22, 122.66, 122.76, 125.80, 129.69, 130.11, 130.61, 130.73, 131.11, 131.45, 132.74, 138.01, 138.54, 145.01, 150.31 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 365 (100, $[M+H]^+$).

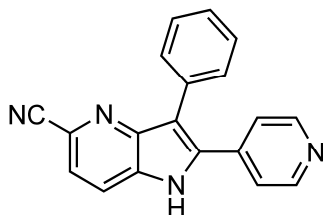
APCI-MS: m/z (%): 365 (100, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{11}Cl_2N_4$)

ber.: 365.0360

gef.: 365.0358

7.2.16.9 Herstellung von 5-Cyano-3-phenyl-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18g**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 91 mg (0.75 mmol) Phenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 , 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 3 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL TFA über 15 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE zu EE/MeOH 95:5) erhält man 50 mg (33%) 5-Cyano-3-phenyl-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18g** als gelben Feststoff.

Schmp.: 284-286°C.

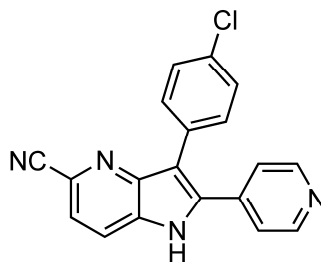
1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7.44-7.49 (m, 7H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.5 Hz, J = 1.5 Hz, 2H), 12.61 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 115.6, 118.8, 119.9, 122.1, 122.5, 125.5, 127.2, 128.5, 130.1, 130.5, 131.9, 137.5, 138.4, 145.5, 150.1 ppm.

APCI-MS: m/z (%): 297 (100, $[M+H]^+$), 272 (25, $[C_{18}H_{14}N_3]^+$).

EI-HRMS: m/z ($C_{19}H_{12}N_4$)	ber.: 296.1062
	gef.: 296.1046

7.2.16.10 Herstellung von 5-Cyano-3-(4-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18h**



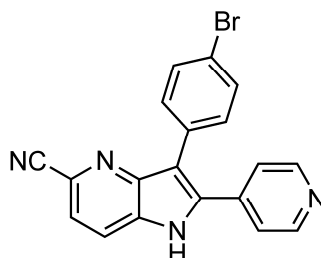
Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 117 mg (0.75 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 , 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 3 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL TFA über 15 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE zu EE/MeOH 95:5) und Umkristallisation aus PE/MeOH erhält man 100 mg (ca. 60%) verunreinigtes 5-Cyano-3-(4-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18h** als gelben Rückstand (HPLC-Reinheit 80%). Es wird eine analytische Probe per pHPLC gewonnen (Flussrate 15 mL/min, 5 bis 50% MeCN in Wasser binnen 15 min).

Schmp.: 265-270°C.

ESI-MS: m/z (%): 683 (15, $[2M+Na]^+$), 331 (100, $[M+H]^+$).

APCI-MS: m/z (%): 313 (100, $[M+H]^+$).

7.2.16.11 Synthese von 5-Cyano-3-(4-bromphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18i**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 150 mg (0.75 mmol) 4-Bromphenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 , 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 2 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL TFA über 15 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Lauf-

mittel: EE zu EE/MeOH 95:5 zu 9:1) sowie Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH 9:1) sowie Aufreinigung über pHPLC (Flussrate 15 mL/min, 5 bis 50% MeCN in Wasser binnen 15 min) erhält man 131 mg (69%) 5-Cyano-3-(4-bromphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18i** als braune Kristalle.

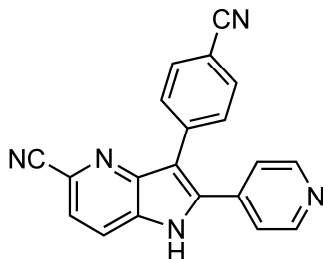
Schmp.: 283-284°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.33-7.36 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.64-8.66 (m, 2H), 12.72 (br, 1H) ppm.

APCI-MS: *m/z* (%): 375 (100, [M+H]⁺), 296 (25, [C₁₉H₁₂N₄]⁺), 270 (33, [C₁₈H₁₂N₃]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₁₉H₁₂BrN₄) ber.: 375.0245
gef.: 375.0242

7.2.16.12 Herstellung von 5-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18j**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 110 mg (0.75 mmol) 4-Cyanophenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K₂CO₃, 20 mg (0.02 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ in 7.5 mL DME/H₂O über 3 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL TFA über 15 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE zu EE/MeOH 9:1) erhält man 55 mg (34%) 5-Cyano-3-(4-cyanophenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18j** als gelben Feststoff.

Schmp.: >300°C.

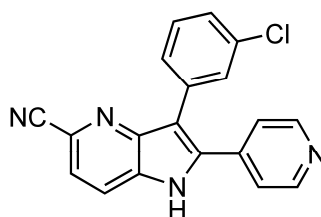
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.51 (dd, *J* = 4.2 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H), 12.82 (br, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 109.37, 113.31, 118.70, 120.29, 122.72, 122.92, 125.92, 130.61, 130.65, 132.35, 132.88, 137.09, 138.05, 138.91, 144.92, 150.32 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 665 (10, [2M+Na]⁺), 322 (100, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₂₀H₁₂N₅) ber.: 322.1171
 gef.: 322.1082

7.2.16.13 Herstellung von 5-Cyano-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18k**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 117 mg (0.75 mmol) 3-Chlorphenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K₂CO₃, 20 mg (0.02 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ in 7.5 mL DME/H₂O über 6 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL TFA über 15 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE zu EE/MeOH 95:5) erhält man 95 mg (57%) 5-Cyano-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18k** als beigen Feststoff.

Schmp.: 267-268°C.

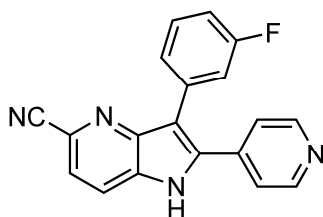
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.36-7.50 (m, 6H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J* = 5.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H), 12.71 (br, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 113.76, 118.80, 120.12, 122.60, 122.71, 125.76, 127.04, 128.70, 129.55, 130.39, 130.55, 130.97, 133.07, 134.12, 138.19, 145.18, 150.24 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 331 (100, $[M+H]^+$).

C₁₉H₁₁ClN₄ (330.770) ber.: C: 68.99 H: 3.35 N: 16.94
gef.: C: 68.70 H: 3.30 N: 15.50

7.2.16.14 Herstellung von 5-Cyano-3-(3-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18I**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 104 mg (0.75 mmol) 3-Fluorphenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K₂CO₃, 20 mg (0.02 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ in 7.5 mL DME/H₂O über 6 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL TFA über 15 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE 9:1 zu EE/MeOH 95:5) erhält man 56 mg (35%) 5-Cyano-3-(3-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18I** als grau-gelben Feststoff.

Schmp.: 295-300°C.

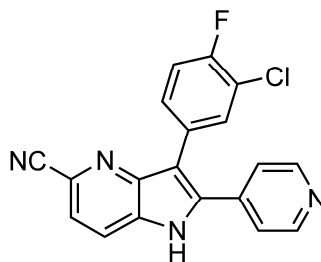
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.18-7.35 (m, 3H), 7.44-7.53 (m, 4H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.67 (bd, 1H), 12.71 (br, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 113.77, 113.96, 114.05, 116.57 (d, $^2J_{C,F}$ = 22 Hz), 118.77, 120.06, 122.55, 122.70, 125.72, 126.11, 128.36, 130.44 (d, $^3J_{C,F}$ = 9 Hz), 138.10, 138.19, 145.17, 150.18, 155.30 (d, $^1J_{C,F}$ = 249 Hz) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 315 (100, $[M+H]^+$).

APCI-MS: m/z (%): 315 (100, $[M+H]^+$).

7.2.16.15 Herstellung von 5-Cyano-3-(3-fluor-4-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18m**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 130 mg (0.75 mmol) 3-Chlor-4-fluorphenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 , 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 3 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL TFA über 15 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE zu EE/MeOH 95:5) und Umkristallisation aus H_2O /Aceton erhält man 45 mg (25%) 5-Cyano-3-(3-fluor-4-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18m** als gelben Feststoff.

Schmp.: $>300^\circ C$.

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H) 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.74-7.79 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.68 (m, 2H), 12.69 (br, 1H) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 719 (10, $[2M+Na]^+$), 349 (100, $[M+H]^+$).

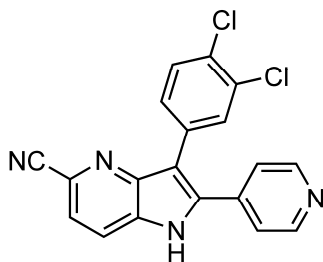
APCI-MS: m/z (%): 349 (100, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{11}ClFN_4$)

ber.: 349.0656

gef.: 349.0648

7.2.16.16 Herstellung von 5-Cyano-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18n**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 147 mg (0.75 mmol) 3,4-Dichlorphenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 , 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 3 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL TFA über 15 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE 1:9 zu EE zu EE/MeOH 95:5) erhält man 92 mg (50%) 5-Cyano-3-(3,4-dichlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18n** als beigen Feststoff.

Schmp.: $>300^\circ C$.

1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7.41 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.9, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 12.75 (br, 1H) ppm.

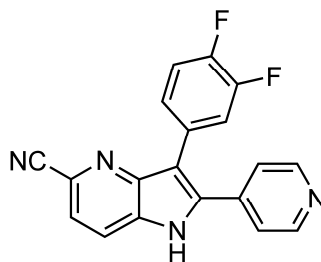
^{13}C -NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 112.54, 118.77, 120.24, 122.67, 122.78, 125.81, 129.70, 130.12, 130.63, 130.75, 131.12, 131.46, 132.76, 138.03, 138.55, 145.03, 150.33 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 365 (100, $[M+H]^+$).

APCI-MS: m/z (%): 365 (100, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{11}Cl_2N_4$)	ber.: 365.0360
	gef.: 365.0358

7.2.16.17 Herstellung von 5-Cyano-3-(3,4-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18o**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 118 mg (0.75 mmol) 3,4-Difluorphenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 , 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 3 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL TFA über 15 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE zu EE/MeOH 95:5) und Umkristallisation aus PE/MeOH erhält man 45 mg (27%) 5-Cyano-3-(3,4-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18o** als gelben Feststoff.

Schmp.: $>300^\circ C$.

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7.26 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 4H), 7.82 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.69 (m, 2H), 12.70 (br, 1H) ppm.

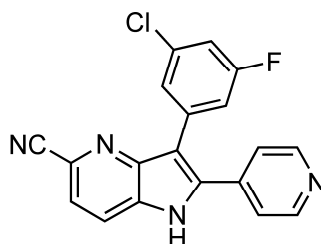
ESI-MS: m/z (%): 333 (100, $[M+H]^+$).

EI-HRMS: m/z ($C_{19}H_{10}F_2N_4$)

ber.: 332.0874

gef.: 332.0860

7.2.16.18 Herstellung von 5-Cyano-3-(3-chlor-3-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18p**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 134 mg (0.75 mmol) 3-Chlor-3'-fluorphenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 ,

20 mg (0.02 mmol) $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 6 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL TFA über 15 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE zu EE/MeOH 95:5) und Umkristallisation aus PE/MeOH erhält man 110 mg (63%) 5-Cyano-3-(3-chlor-3-fluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18p** als weiß-beigen Feststoff.

Schmp.: 290-291°C.

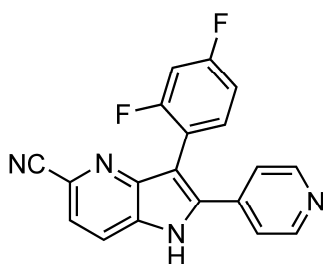
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.26-7.32 (m, 1H), 7.37-7.93 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 5.8 Hz, J = 1.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 5.8 Hz, J = 1.5 Hz, 2H), 12.78 (br, 1H) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 349 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

APCI-MS: m/z (%): 349 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{ClFN}_4$) ber.: 349.0656
 gef.: 349.0649

7.2.16.19 Herstellung von 5-Cyano-3-(3,4-difluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18q**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 118 mg (0.75 mmol) 2,4-Difluorphenylboronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K_2CO_3 , 20 mg (0.02 mmol) $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 6 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL TFA über 16 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH 9:1) erhält man 58 mg (34%) 5-Cyano-3-(3,4-difluorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18q** als schwachgelben Feststoff.

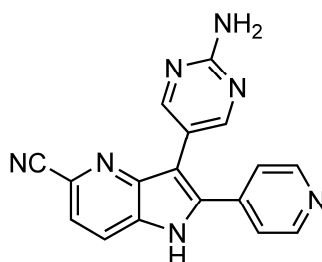
Schmp.: 289-290°C.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.26 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 10.7 Hz, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 1.3 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 17.3 Hz, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.66 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H), 12.85 (br, 1H) ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 687 ([2M+Na]⁺), 333 ([M+H]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₁₉H₁₁F₂N₄) ber.: 333.0951
 gef.: 333.0946

7.2.16.20 Herstellung von 5-Cyano-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18r**



Der AAV-5 folgend werden 223 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **82a**, 104 mg (0.75 mmol) 2-Aminopyrimidin-5-boronsäure, 207 mg (1.50 mmol) K₂CO₃, 20 mg (0.02 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ in 7.5 mL DME/H₂O über 3 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL TFA über 16 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH 95:5 zu 3:7) erhält man 78 mg (57%) 5-Cyano-3-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18r** als gelben Feststoff.

Schmp.: >300°C.

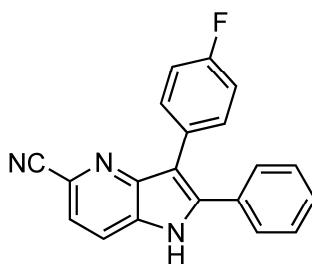
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.76 (br, 2H), 7.39-7.49 (m, 3H), 7.54-7.58 (m, 2H), 8.22 (s, 2H), 8.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 12.85 (br, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 100.49, 107.1, 115.2, 118.79, 119.6, 128.6, 128.6, 128.8, 130.6, 131.5, 137.2, 146.0, 149.0, 158.2, 162.3 ppm.

APCI-MS: m/z (%): 313 (100, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{12}N_7$) ber.: 314.1154
gef.: 314.1160

7.2.16.21 Herstellung von 5-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-2-(phenyl)-4-aza-indol **18s**



Der AAV-5 folgend werden 194 mg (0.43 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-phenyl-4-azaindol **82b**, 91 mg (0.65 mmol) 4-Fluorphenyl-boronsäure, 180 mg (1.30 mmol) K_2CO_3 , 17 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 7.5 mL DME/ H_2O über 3 h umgesetzt und anschließend mit 5 mL TFA über 16 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE 8:2) erhält man 103 mg (75%) 5-Cyano-3-(4-fluorphenyl)-2-(phenyl)-4-aza-indol **18s** als farblosen Feststoff.

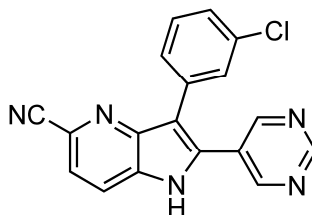
Schmp.: 294-296°C.

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.23 (dd, J = 9.8 Hz, J = 2.0 Hz, 2H), 7.42-7.54 (m, 7H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 12.40 (br, 1H) ppm.

APCI-MS: m/z (%): 314 (100, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{20}H_{13}FN_3$) ber.: 314.1093
gef.: 314.1088

7.2.16.22 Herstellung von 5-Cyano-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyrimidin-5-yl)-4-azaindol **18ab**



Der AAV-5 folgend werden 111 mg (0.25 mmol) *N*-Boc-3-iod-2-(pyrimidin-5-yl)-4-azaindol **82c**, 89 mg (0.37 mmol) 3-Chlorphenyl-boronsäure, 103 mg (0.75 mmol) K_2CO_3 , 17 mg (0.01 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ in 1.7 mL DME/ H_2O über 18 h umgesetzt und anschließend mit 0.5 mL TFA über 2 h zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE 9:1 zu EE/MeOH 95:5) erhält man 37 mg (44%) 5-Cyano-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyrimidin-5-yl)-4-azaindol **18ab** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 235-240°C.

1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 7.13-7.48 (m, 3H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.93 (s, 2H), 9.25 (s, 1H), 12.41 (br, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 113.66, 118.79, 120.12, 122.47, 125.63, 125.68, 126.95, 128.49, 129.46, 130.46, 130.74, 133.18, 133.91, 135.36, 144.95, 156.36, 158.07 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 332 (100, $[M+H]^+$).

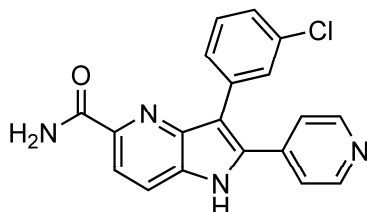
ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{18}H_{11}ClN_5$)

ber.: 332.0703

gef.: 332.0694

7.2.17 Derivatisierung des 5-Cyano-4-azaindols **18k**

7.2.17.1 Hydrolyse zum 5-Carboxamido-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **88**



Eine Lösung von 540 mg (1.63 mmol) 5-Cyano-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **18k** in 50 mL EtOH/H₂O 4:1 wird mit 915 mg (16.32 mmol) KOH versetzt und die Reaktionsmischung für 23 h bei 90°C gerührt. Das Ethanol wird im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit H₂O verdünnt. Es wird mit 1 N HCl auf pH 4 eingestellt, mit EE extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit Toluol versetzt, welches anschließend im Vakuum vollständig entfernt wird. Der Rückstand wird dann über Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH 8:2) aufgereinigt. Man erhält 265 mg (46%) 5-Carboxamido-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **88** als gelben Feststoff.

Schmp.: 233-240°C.

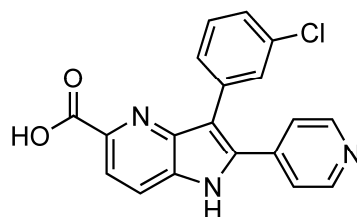
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.37-7.48 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.53-7.58 (m, 3H), 7.71-7.74 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 8.66 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 2H), 12.41 (br, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 113.10, 116.10, 119.25, 112.23, 126.04, 128.23, 128.85, 129.86, 130.34, 123.44, 134.24, 136.22, 138.29, 142.41, 144.21, 149.66, 166.26 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 349 (100, [M+H]⁺), 306 (10, [M-CON+H]⁺).

ESI-HRMS: <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (C ₁₉ H ₁₄ ClN ₄ O)	ber.: 349.0856
	gef.: 349.0853

7.2.17.2 Hydrolyse zum 5-Carboxy-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **89**



Eine Lösung von 135 mg (0.38 mmol) 5-Carboxamido-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **88** in 1 mL DMF wird mit 1 mL HCl (konz.) versetzt und die Reaktionsmischung 24 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird bei Raumtemperatur mit 1 N NaOH auf pH 6 eingestellt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ether mit 5 Tropfen EtOH verrieben, abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält 110 mg (81%) 5-Carboxy-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **89** als gelbweißen Feststoff.

Schmp.: 268-274°C.

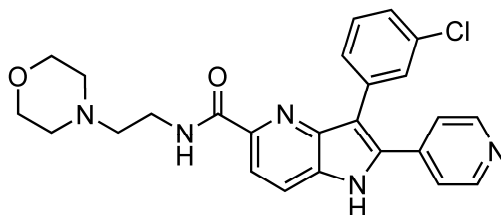
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.38-7.52 (m, 6H), 7.61-7.64 (bs, 1H), 7.99 (bs, 2H), 8.65 (dd, *J* = 4.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 2H), 12.44 (br, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 119.30, 119.47, 119.52, 122.64, 126.73, 128.79, 129.73, 129.84, 130.23, 130.72, 133.01, 134.80, 136.87, 136.87, 142.56, 150.15, 166.81 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 349 (100, [M+H]⁺), 306 (15, [M-COO+H]⁺).

ESI-HRMS: <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (C ₁₉ H ₁₃ ClN ₃ O ₂)	ber.: 350.0696
	gef.: 350.0592

7.2.17.3 Herstellung des 5-(*N*-(2-morpholinoethyl)-carboxamido-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **90**



In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[242] wird eine Lösung von 69 mg (0.20 mmol) 5-Carboxy-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **89** in 2 mL DMF mit 128 mg (0.40 mmol) TBTU und 83 μ L TEA versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei 50°C für 1 h gerührt und bei Raumtemperatur anschließend 52 μ L *N*-(2-Aminoethyl)-morpholin zugetropft. Es wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in MeOH aufgenommen und abfiltriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt und direkt über pHPLC (Flussrate 50 mL/min, 3 min 5% dann 5 bis 50% MeCN in Wasser binnen 13 min) aufgereinigt. Man erhält 25 mg (27%) 5-(*N*-(2-morpholinoethyl)-carboxamido-3-(3-chlorphenyl)-2-(pyridin-4-yl)-4-azaindol **90** als gelben Feststoff.

Schmp.: 245-250°C.

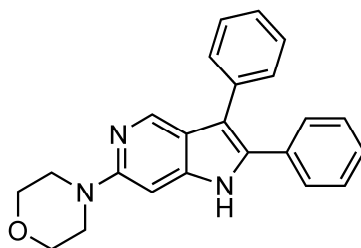
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.37-2.43 (m, 4H), 3.41-3.53 (m, 8H), 7.40-7.52 (m, 6H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32-8.35 (m, 1H), 8.63 (dd, J = 4.4 Hz, J = 1.7 Hz, 2H), 12.73 (br, 1H) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 462 (100, $[M+H]^+$), 231 (5, $[M+H]^{2+}$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ (C ₂₅ H ₂₅ ClN ₅ O ₂)	ber.: 462.1696
	gef.: 462.1688

7.2.18 Synthese von 6-Amino-5-Azaindolen

7.2.18.1 Herstellung von 6-Morpholinyl-2,3-diphenyl-5-azaindol 95a



Nach Buchwald *et al.*^[179] werden 450 mg (1.47 mmol) 2,3-Diphenyl-6-chlor-5-azaindol **50** bei 70°C im Trockenschrank getrocknet und unter Stickstoff in 15 mL THF (abs.) gelöst. Es werden 29 mg (0.07 mmol) 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl und 42 mg Pd₂(dba)₃ eingetragen und 154 µL Morpholin zugetropft. Dann werden bei Raumtemperatur 2.04 mL *n*-BuLi (3.24 mmol, 15%ige Lösung in *n*-Hexan) hinzu getropft und das Reaktionsgemisch über 20 h bei 65°C gerührt. Anschließend werden 8 mg Pd₂(dba)₃ sowie 6 mg Ligand eingetragen und unter Rückfluss für weitere 22 h erhitzt. Anschließend werden 5 mL trockenes THF und 15 µL Morpholin hinzugegeben und für weitere 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt, mit EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 7:3 zu 1:1) erhält man 90 mg (17%) 6-Morpholinyl-2,3-diphenyl-5-azaindol **95a** als braune Kristalle.

Schmp.: 226-227°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.30-3.42 (m, 4H), 3.71-3.82 (m, 4H), 7.26-7.47 (m, 11H, 8.39 (s, 1H), 11.50 (br, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 46.17, 65.57, 111.79, 125.85, 127.13, 127.54, 128.02, 128.20, 128.95, 131.15, 131.50, 132.94, 133.88, 139.01, 142.41, 152.11, 155.43 ppm.

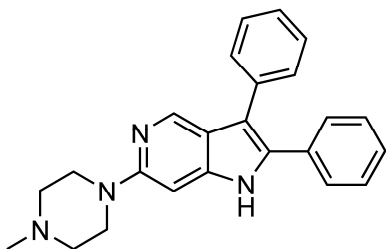
ESI-MS: *m/z* (%): 356 (100, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₂₃H₂₂N₃O)

ber.: 356.1763

gef.: 356.1754

7.2.18.2 Herstellung von 6-(*N*-Methyl-piperazinyl)-2,3-diphenyl-5-azaindol **95b**



Nach Buchwald *et al.*^[179] werden 450 mg (1.47 mmol) 2,3-Diphenyl-6-chlor-5-azaindol **50** zusammen mit 29 mg (0.07 mmol) 2-Dicyclohexylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl und 42 mg Pd₂(dba)₃ in 15 mL THF (abs.) unter Stickstoff gelöst und 230 µL 1-Methylpiperazin hinzu getropft. Bei Raumtemperatur werden 2.25 mL *n*-BuLi (3.54 mmol, 15%ige Lösung in *n*-Hexan) hinzugetropft und das Reaktionsgemisch über 18 h bei 65°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ether aufgenommen und mit 1 N HCl sauer gestellt. Es wird vom braunen Niederschlag abfiltriert, der das Produkt und Nebenprodukte laut Massenspektrometrie enthält. Das Filtrat wird mit 1 N NaOH auf pH 7 eingestellt und mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dem in wenig EtOH gelösten Niederschlag vereint und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum und Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH = 8:2, 1% TEA) erhält man 280 mg (51%) 6-(*N*-Methyl-piperazinyl)-2,3-diphenyl-5-azaindol **95b** als braune Kristalle.

Schmp.: 179-180°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.96-3.11 (m, 4H), 3.46-3.18 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 7.26-7.50 (m, 10H), 8.40 (s, 1H), 11.56 (br, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 44.77, 53.29, 87.79, 112.28, 119.36, 119.90, 126.36, 127.63, 128.05, 128.48, 128.68, 129.44, 131.96, 133.57, 134.36, 139.49, 142.94 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 369 (100, [M+H]⁺).

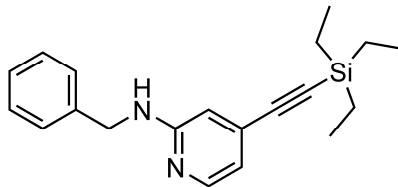
ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₂₄H₂₅N₄)

ber.: 369.2079

gef.: 369.2069

7.2.19 Synthese von 2,3-Diaryl-substituierten 7-Azaindolen

7.2.19.1 Herstellung von *N*-Benzyl-4-((triethylsilyl)ethynyl)pyridin-2-amin **102**



In Anlehnung an eine Literaturvorschrift von Buchwald *et al.*^[181] werden 6.40 g (29.26 mmol) *N*-Benzyl-4-chlor-2-aminopyridin **89b** und 28.60 g (87.79 mmol) Cs₂CO₃ unter Stickstoff in MeCN (abs.) suspendiert und 197 mg (0.87 mmol) Pd(OAc)₂ und 418 mg (0.87 mmol) Dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin eingetragen. Nach 20 min Rühren bei Raumtemperatur werden 6.84 mL (38.04 mmol) Triethylsilylacetylen zugetropft und das Reaktionsgemisch für 3 h bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 95:5 zu 85:15) erhält man 4.75 g (50 %) *N*-Benzyl-4-((triethylsilyl)ethynyl)pyridin-2-amin **102** als weißgelben Feststoff.

Schmp.: 95-96°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.57-0.72 (m, 6H), 0.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H), 4.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.47 (dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.56 (br, 1H), 7.10-7.25 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.68, 7.29, 43.94, 87.05, 93.98, 104.74, 110.23, 113.25, 126.51, 127.08, 128.16, 140.23, 148.08, 158.63 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 323 (100, [M+H]⁺).

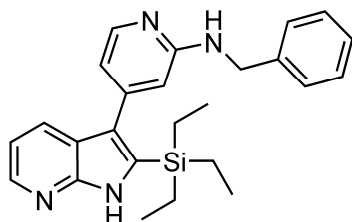
APCI-MS: *m/z* (%): 323 (100, [M+H]⁺), 233 (55, [M-Bn+H]⁺), 91 (50, [C₆H₅CH₂]⁺).

C₂₀H₂₆N₂Si (322.519)

ber.: C: 74.48 H: 8.13 N: 8.69

gef.: C: 74.50 H: 8.00 N: 8.30

7.2.19.2 Herstellung von 3-(*N*-Benzylaminopyridin)-2-triethylsilyl-7-azaindol 101



Nach AAV-1 werden 100 mg (0.45 mmol) 2-Amino-3-Iodpyridin **40a**, 28 mg (0.68 mmol) LiCl, 145 mg (1.36 mmol) Na₂CO₃, 37 mg (0.04 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ und 219 mg (0.68 mmol) *N*-Benzyl-4-((triethylsilyl)ethynyl)pyridin-2-amin **102** in 2 mL DMF über 18.5 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 8:2 zu 7:3 zu 1:1) erhält man 155 mg (82%) 3-(*N*-Benzylaminopyridin)-2-triethylsilyl-7-azaindol **101** als hellgelben Feststoff.

Schmp.: 163-164°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.52-1.08 (m, 15H), 4.52 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.48 (br, 1H), 6.50-6.57 (m, 2H), 6.98-7.17 (m, 2H), 7.17-7.40 (m, 5H), 7.70 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (dd, *J* = 4.6 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 11.53 (br, 1H) ppm.

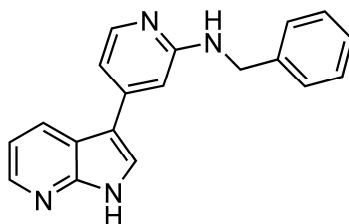
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.17, 7.25, 44.23, 108.57, 113.70, 115.60, 119.20, 123.72, 126.42, 126.60, 127.01, 128.14, 132.90, 140.65, 143.53, 144.13, 147.27, 150.68, 158.77 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 415 (100, [M+H]⁺).

APCI-MS: *m/z* (%): 415 (100, [M+H]⁺), 211 (85, [M-Bn-SiEt₃+H]⁺).

C₂₅H₃₀N₄Si (414.618)	ber.:	C: 72.42	H: 7.29	N: 13.51
	gef.:	C: 72.10	H: 7.60	N: 13.50

7.2.19.3 Herstellung von 3-(N-Benzylaminopyridin)-7-azaindol MSC2213007



Eine Lösung von 2.90 g (6.99 mmol) 3-(N-Benzylaminopyridin)-2-triethylsilyl-7-azaindol **101** in 40 mL DCM wird mit 10.5 mL TBAF (10.50 mmol, 1 M in THF) versetzt und über 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit H₂O versetzt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 1:1) erhält man 1.70 g (81 %) 3-(N-Benzylaminopyridin)-7-azaindol **MSC2213007** als farblosen Feststoff.

Schmp.: n. b.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.53 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 6.82-7.05 (m, 3H), 7.10-7.44 (m, 5H), 7.97 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 3.9 Hz, 2H), 8.24 (ddd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 6.3 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H), 12.03 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 44.38, 104.14, 109.71, 112.31, 116.19, 117.04, 125.23, 126.46, 127.21, 127.63, 128.17, 140.71, 142.73, 143.07, 147.79, 149.13, 159.33 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 301 (100, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₁₉H₁₇N₄)

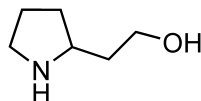
ber.: 301.1453

gef.: 301.1457

7.3 Darstellung von 2-(Methylpyrrolidin)-indolen (Met-AP2-Inhibitoren)

7.3.1 Synthese der Pyrrolidin-Vorstufen

7.3.1.1 Herstellung von Homoprolinol **113**

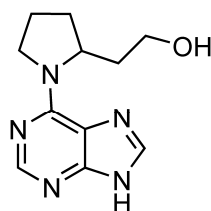


In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[243] werden 1.70 g (45.00 mmol) LiAlH_4 in 100 mL THF (abs.) unter Stickstoff suspendiert und unter Rückfluss erhitzt. Man lässt jeweils kurz unterhalb der Siedetemperatur abkühlen und trägt binnen 15 min 3.87 g (30.00 mmol) 2-Pyrrolidin-essigsäure-hydrochlorid in mehreren Chargen ein. Nach beendeter Zugabe wird für 7 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C gekühlt und anschließend eine Lösung aus 1.8 mL 0.5 N wässriger KOH und 1.7 mL Wasser hinzugegeben. Nach kurzem Rühren werden 50 mL THF hinzugegeben und für 15 min zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird über Celite[®] abfiltriert und mit THF nachgewaschen. Das Filtrat wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 2.85 g (82%) Homoprolinol **113** als schwach gelbes Öl.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[244]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.40-1.25 (m, 6H), 2.88 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.37-3.47 (m, 1H), 3.68 (br, 2H), 3.78 (dt, J = 7.0 Hz, J = 3.0 Hz, 2H) ppm.

7.3.1.2 Herstellung von N-Purin-homoprolinol **114**



Eine Lösung von 3.15 g (20.40 mmol) 6-Chlorpurin in 200 mL 1-Butanol wird mit 4.70 g (40.80 mmol) Homoprolinol **112** und 27.75 mL *N*-Ethyl-diisopropylamin versetzt und bei 120°C über 6.5 h in der Mikrowelle bestrahlt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gege-

ben und mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH = 8:2) erhält man 3.34 g (70%) *N*-Purin-homoprolinol **114** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 204-205°C.

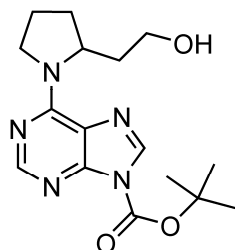
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.6-2.20 (m, 6H), 3.50-5.00 (m, 6H), 8.11 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 12.95 (s, 1H) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 234 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

APCI-MS: m/z (%): 234 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.21 mol% H_2O ; 233.270)	ber.:	C: 55.71	H: 6.56	N: 29.53
	gef.:	C: 55.70	H: 6.40	N: 29.70

7.3.1.3 Herstellung von *N*-(*N'*-Boc-Purin)-homoprolinol **115**



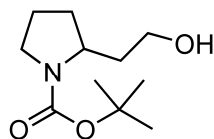
Eine Lösung von 1.00 g (4.28 mmol) *N*-Purin-homoprolinol **114** in 50 mL DCM und 5 mL THF wird bei 0°C mit 1.09 g (5.01 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat und 0.69 mL (5.01 mmol) TEA versetzt. Die Reaktionsmischung wird binnen 1.5 h auf Raumtemperatur erwärmt und 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE) erhält man 1080 mg (75%) *N*-(*N'*-Boc-Purin)-homoprolinol **115** als gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.55-1.69 (m, 12H), 1.85-2.12 (m, 5H), 3.40-3.63 (m, 2H), 4.35-4.65 (m, 1H), 4.77 (br, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.46 (s, 1H) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 334 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

APCI-MS: m/z (%): 334 (25, $[M+H]^+$), 278 (40, $[M-tBu+H]^+$), 234 (100, $[M-Boc]^+$).

7.3.1.4 Herstellung von *N*-Boc-homoprolinol **118**

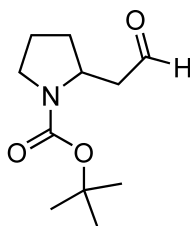


Eine Lösung von 2.0 g (17.36 mmol) Homoprolinol **112** in 40 mL DCM wird unter Stickstoff bei 0°C mit 2.90 mL (20.92 mmol) TEA und 4.16 g (19.10 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h bei 0°C gerührt und dann binnen 1.5 h auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird auf Eiswasser gegeben und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: EE) erhält man 2.50 g (66%) *N*-Boc-homoprolinol **118** als hellgelbes Öl.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[245]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (s, 9H), 1.30-1.51 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.93 (br, 1H), 3.30-3.34 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H) ppm.

7.3.1.5 Herstellung von *N*-Boc-homoprolinal **129**



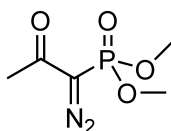
In eine Lösung von 3.59 g (16.67 mmol) *N*-Boc-homoprolinol **118** in 100 mL DCM werden bei 0°C 8.48 g (20.01 mmol) Dess-Martin-Periodinan portionsweise eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird binnen 1 h auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Es wird auf Wasser gegeben und mit 1 N NaOH auf pH 6-7 eingestellt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum

entfernt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE 3:7) erhält man 2.81 g (79%) *N*-Boc-homoprolinal **129** als gelbliches Öl.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[185]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 9H), 1.64-1.68 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 2H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 16.2 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.80-2.89 (m, 1 H), 3.30-3.39 (m, 2H), 4.20-4.35 (m, 1H), 9.77 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H) ppm.

7.3.1.6 Herstellung des Ohira-Bestmann-Reagenz 130



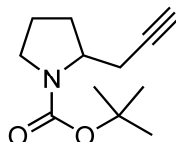
Nach Literaturvorschrift^[246] werden 8.00 g (41.96 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid, 2.70 g NaN₃ in 240 mL Aceton/Wasser (1:1) bei 0°C über 2 h zu 7.95 g (96%, Literaturausbeute:^[246] 94%) *p*-Tosylazid umgesetzt.

Nach Literaturvorschrift^[187] werden 1.52 g NaH (38.05 mmol, 60%ig in Paraffinöl), 5.26 mL (38.05 mmol) Dimethyl-2-oxopropylphosphonat und 7.90 g (40.05 mmol) frisch hergestelltes *p*-Tosylazid in 145 mL Benzol/THF (6:1) zu 6.60 g (85%, Literaturausbeute:^[187] 91%) Dimethyl-α-diazo-2-oxopropylphosphonat **130** umgesetzt.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[187]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 12 Hz, 6H) ppm.

7.3.1.7 Herstellung von *N*-Boc-2-(prop-2-ynyl)pyrrolidin 128



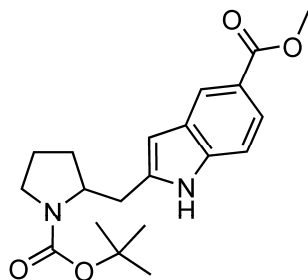
Der Literaturvorschrift^[185] folgend werden 4.04 g (29.25 mmol) K₂CO₃ im Schlenkkolben getrocknet und zusammen mit 3.12 g (14.62 mmol) *N*-Boc-homoprolinal **129** unter Stickstoff in 35 mL Methanol gelöst. Nach Zugabe von 3.40 g (17.55 mmol) frisch hergestelltem (!) Dimethyl-α-diazo-2-oxopropylphosphonat **130** wird bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Das Reak-

tionsgemisch wird mit Ether versetzt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE 7:3) erhält man 2.80 g (91%) *N*-Boc-2-(prop-2-ynyl)pyrrolidin **128** als klares Öl, das über Nacht fest wird.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[185]

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.47 (s, 9H), 1.70-1.92 (m, 1H), 1.94-2.10 (m, 4H), 2.36-2.39 (m, 1H), 2.57-2.60 (m, 1H), 3.36-3.39 (m, 2 H), 3.89 (m, 1H) ppm.

7.3.2 Herstellung von 2-(*N*-Boc-methylpyrrolidin)-5-methylcarboxy-indol **131a**



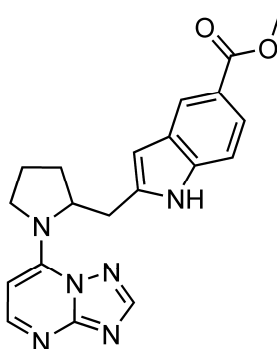
Der AAV-1 folgend werden 379 mg (1.37 mmol) Methyl-4-amino-3-iodbenzoat **35f**, 87 mg (2.05 mmol) LiCl , 581 mg (5.48 mmol) Na_2CO_3 , 111 mg (0.13 mmol) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 430 mg (2.05 mmol) *N*-Boc-2-(prop-2-ynyl)pyrrolidin **128** in 30 mL DMF über 17 h umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 1:1) erhält man 344 mg (91%) 2-(*N*-Boc-methylpyrrolidin)-5-methylcarboxy-indol **131a** als öligen Rückstand, der sich zusammen mit 5 Tropfen PE zu einem wachsartigen Feststoff anreiben lässt.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.29-1.50 (m, 12H), 1.65-1.85 (m, 4H), 3.00-3.32 (m, 3H), 4.00-4.11 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 11.38 (bd, J = 31.3 Hz, 1H) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 359 (40, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 303 (100, $[\text{M}-t\text{Bu}+2\text{H}]^+$), 259 (20 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$).

EI-MS: m/z (%): 358 (15, $[\text{M}]^+$), 57 (55, $[t\text{Bu}]^+$).

7.3.3 Herstellung von Triazolopyrimidin **126a**



Eine Lösung von 150 mg (0.41 mmol) 2-(*N*-Boc-methylpyrrolidin)-5-methylcarboxy-indol **131a** in 5 mL DCM wird mit 0.5 mL TFA versetzt und das Reaktionsgemisch für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Es wird mit 1 N NaOH auf pH 7 eingestellt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: MeOH/TEA 8:2) erhält man 104 mg (96%) 2-(methylpyrrolidin)-5-methylcarboxy-indol als gelben Rückstand, der direkt in die nachfolgende Reaktion eingesetzt wird.

100 mg (0.38 mmol) 2-(methylpyrrolidin)-5-methylcarboxy-indol werden zusammen mit 59 mg (0.38 mmol) 6-Chlorpurin **133** und 100 µL *N*-Ethyl-diisopropylamin in 2 mL 1-Butanol gelöst und für 45 min bei 100°C in der Mikrowelle bestrahlt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand direkt über Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/TEA = 99:1 zu EE/MeOH 9:1, 5% TEA) aufgereinigt. Man erhält 25 mg (17% über beide Stufen) Triazolopyrimidin **126a** als gelblichen Rückstand.

Schmp.: 140-141°C.

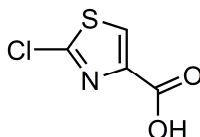
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.90-2.06 (m, 5H), 2.87-3.23 (m, 5H), 3.94-4.18 (m, 2H), 6.37-6.45 (m, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 11.42 (br, 1H) ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 377 (100, [M+H]⁺).

7.4 Darstellung von Pyrrolo[2,3-*c*]thiazolen

7.4.1 Synthese der Iod-aminothiazol-Vorstufen

7.4.1.1 Herstellung von 2-Chlorthiazol-4-carbonsäure **152c**



Nach Literaturvorschrift^[204] werden 27.60 g (113.22 mmol) Ethylbrompyruvat **154** mit 9.48 g (124.54 mmol) Thioharnstoff zum 2-Amino-4-ethylcarboxy-thiazol-Hydrobromid umgesetzt und entsprechend der Vorschrift die freie Base hergestellt. Man erhält 9.37 g (48%) 2-Amino-4-ethylcarboxy-thiazol **155** als beige Kristalle.

Der Literaturvorschrift^[205,206] folgend werden 9.17 g (53.25 mmol) 2-Amino-4-ethylcarboxy-thiazol **155** mit 7.10 g (71.71 mmol) CuCl, 4.70 g (68.12 mmol) NaNO₂, 9.30 g (159.12 mmol) NaCl in 200 mL HCl (konz.) umgesetzt. Man erhält 6.96 g (68%) 2-Chlor-4-ethylcarboxy-thiazol **156** als gelbweiße Kristalle.

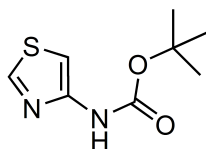
Nach Literaturvorschrift^[204] werden 6.50 g (33.91 mmol) 2-Chlor-4-ethylcarboxy-thiazol **156** mit 45.00 g (325.60 mmol) K₂CO₃ in 125 mL Methanol/Wasser (4:1) umgesetzt. Man erhält 3.50 g (63%) 2-Chlorthiazol-4-carbonsäure **152c** als farblose Kristalle.

Die analytischen Daten entsprechen den Literaturangaben.^[247]

Schmp.: 220-222°C.

7.4.1.2 AAV-6: Synthesen der *N*-Boc-aminothiazole

In einem Schlenkkolben wird 1.0 Äq. der Thiazolcarbonsäure unter Stickstoff in *tert*-Butanol gelöst (~4-5 mL/mmol) und 1.1 Äq. Diphenylazidophosphat sowie 1.1 Äq. TEA hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über die angegebene Zeit unter Rückfluss erhitzt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in DCM aufgenommen und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird kieselgelchromatographisch (Schwerkraft-/Flash-Säulenchromatographie) mit dem angegebenen Eluenten aufgereinigt und das Produkt ggf. aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

7.4.1.2.1 Herstellung von *N*-Boc-4-aminothiazol 153a

Der AAV-6 folgend werden 4.85 g (37.55 mmol) Thiazol-4-carbonsäure **152a** mit 9.10 mL (42.19 mL) DPPA und 5.80 mL (41.84 mmol) TEA über 16 h umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/CH = 1:1) erhält man 7.07 g (94%) *N*-Boc-4-aminothiazol **153a** als farblose Kristalle.

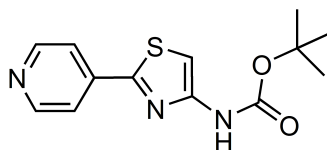
Schmp.: 153-155°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.47 (s, 9H), 7.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 10.15 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 28.0, 79.3, 98.3, 149.4, 151.7, 152.7 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 201 (5, [M+H]⁺), 145 (100, [M-^tBu+2H]⁺).

C₈H₁₂N₂O₂S (200.259)	ber.:	C: 47.98	H: 6.04	N: 13.99	S: 16.01
	gef.:	C: 47.90	H: 6.10	N: 14.00	S: 16.00

7.4.1.2.2 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-2-(pyridin-4-yl)-thiazol 153b

Der AAV-6 folgend werden 9.89 g (48.00 mmol) 2-(Pyridin-4-yl)-4-carboxy-thiazol **152b** mit 11.40 mL (52.85 mL) DPPA und 7.50 mL (54.10 mmol) TEA über 18 h umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/CH = 1:1) und Umkristallisation aus PE erhält man 10.65 g (80%) *N*-Boc-4-amino-2-(pyridin-4-yl)-thiazol **153b** als weiß-graue Kristalle.

Schmp.: 192-193°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.49 (s, 9H), 7.45 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H), 8.70 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H), 10.38 (s, 1H) ppm.

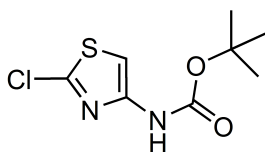
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 28.0, 79.7, 101.6, 119.5, 139.3, 150.0, 150.7, 152.8, 161.2 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 278 (100, [M+H]⁺).

EI-MS: *m/z* (%): 277 (10, [M]⁺) 177 (80, [M-Boc]⁺), 57 (100, [CCH₃]⁺).

C₁₃H₁₅N₃O₂S (277.343)	ber.:	C: 56.30	H: 5.45	N: 5.15	S: 11.56
	gef.:	C: 56.30	H: 5.50	N: 5.10	S: 12.10

7.4.1.2.3 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-2-chlorthiazol **153c**



Der AAV-6 folgend werden 8.30 g (50.73 mmol) 2-Chlor-4-carboxy-thiazol **152c** mit 12.00 mL (55.63 mmol) DPPA und 8.30 mL (59.87 mmol) TEA über 15 h umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/CH = 1:1) und Umkristallisation aus Ether erhält man 8.45 g (71%) *N*-Boc-4-amino-2-chlorthiazol **153c** als farblose Kristalle.

Schmp.: 118-119°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.46 (s, 9H), 7.17 (s, 1H), 10.26 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 28.0, 79.7, 101.3, 146.5, 148.5, 152.5 ppm.

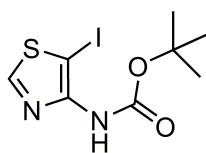
ESI-MS: *m/z* (%): 179 (100, [M-^tBu+2H]⁺).

ESI-HRMS: <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (C ₈ H ₁₂ ClN ₂ O ₂ S)	ber.:	235.0308
	gef.:	235.0308

7.4.1.3 AAV-7: Synthesen der *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazole

In einem Schlenkkolben wird 1.0 Äq. des *N*-Boc-4-aminothiazols **153** unter Stickstoff in DCE gelöst (~10 mL/mmol) und 1.1 Äq. NIS hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über die angegebene Zeit unter Rückfluss erhitzt und anschließend mit Wasser und wenig Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird kieselgelchromatographisch (Schwerkraft-/Flash-Säulenchromatographie) mit dem angegebenen Eluenten aufgereinigt und das Produkt ggf. aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

7.4.1.3.1 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazol **149a**



Nach AAV-7 werden 800 mg (3.99 mmol) *N*-Boc-4-aminothiazol **153a** und 1.03 g (4.59 mmol) NIS in 40 mL DCE über 2 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/CH = 8:2 zu 1:1) und Umkristallisation aus Ether erhält man 1.11 g (85%) *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazol **149a** als farblose Kristalle.

Schmp.: 119-120 °C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.44 (s, 9H), 8.99 (s, 1H), 9.12 (s, 1H) ppm.

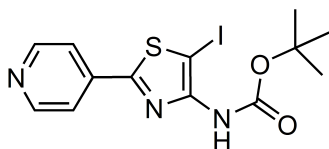
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 28.0, 74.1, 79.0, 152.2, 152.9, 157.2 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 270 (100, [M-^tBu+2H]⁺).

EI-MS: *m/z* (%): 326 (17, [M]⁺), 226 (100, [M-Boc]⁺), 57 (95, [CCH₃]⁺).

ESI-HRMS: <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S)	ber.: 326.9664
	gef.: 326.9658

7.4.1.3.2 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-5-iod-2-(pyridin-4-yl)-thiazol **149b**



Nach AAV-7 werden 1.50 g (5.40 mmol) *N*-Boc-4-amino-2-(pyridin-4-yl)-thiazol **153b** und 1.29 g (5.73 mmol) NIS in 60 mL DCE über 2.75 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/CH = 6:4 zu 9:1) und Umkristallisation aus Ether/MeOH (3:1) erhält man 1.86 g (85%) *N*-Boc-4-amino-5-iod-2-(pyridin-4-yl)-thiazol **149b** als pinkfarbenen Feststoff.

Schmp.: 197-198°C.

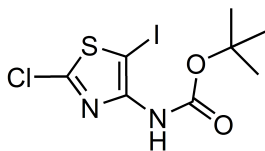
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.46 (s, 9H), 7.80 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H), 8.72 (dd, *J* = 5.9 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 9.27 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 27.5, 73.1, 78.9, 118.9, 138.2, 150.3, 152.3, 152.3, 165.4 ppm.

EI-MS: *m/z* (%): 403 (10, [M]⁺), 303 (80, [M-Boc]⁺), 57 (100, [CCH₃]⁺).

C₁₃H₁₄N₃O₂S (403.240)	ber.:	C: 38.72	H: 3.50	N: 10.42	S: 7.95
	gef.:	C: 39.10	H: 3.50	N: 10.40	S: 7.80

7.4.1.3.3 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-2-chlor-5-iodthiazol **149c**



Nach AAV-7 werden 850 mg (3.62 mmol) *N*-Boc-4-amino-2-chlorthiazol **153c** und 940 mg (4.17 mmol) NIS in 30 mL DCE bei 40°C über 15 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 95:5 zu 9:1) und Umkristallisation aus Ether erhält man 807 mg (61%) *N*-Boc-4-amino-2-chlor-5-iodthiazol **149c** als schwach-gelbe Kristalle.

Schmp.: 77-78°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.44 (s, 9H), 9.15 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 28.0, 71.7, 79.5, 149.7, 151.8, 152.7 ppm.

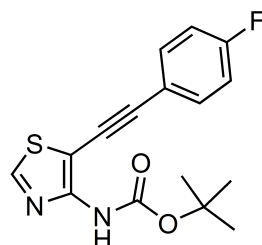
ESI-MS: m/z (%): 304 (100, $[\text{M}-t\text{Bu}+2\text{H}]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$) ber.: 360.9274
gef.: 360.9269

7.4.2 AAV-8: Synthesen der Alkynyl-aminothiazole

In einem Schlenkkolben werden 3.0 Äq. Cs_2CO_3 getrocknet und unter Stickstoff in THF (abs.) suspendiert (5-10 mL/mmol bezogen auf die Thiazolkomponente **149**). Anschließend werden 1.0 Äq. des *N*-Boc-iodaminothiazols **149**, 1.1 Äq. des Alkins **22**, 5 mol% $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ und 10 mol% CuI eingetragen und das Reaktionsgemisch bei 50°C über die angegebene Zeit gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit ges. NaCl-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird kieselgelchromatographisch (Schwerkraft-/Flash-Säulenchromatographie) mit dem angegebenen Eluenten aufgereinigt und das Produkt ggf. aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

7.4.2.1 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethynyl)thiazol **157a**



Der AAV-8 folgend werden 978 mg (3.00 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazol **149a**, 396 mg (3.30 mmol) *p*-Fluorphenylalkin **22a**, 122 mg (0.15 mmol) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 57 mg (0.30 mmol) CuI und 2.93 g (9.00 mmol) Cs_2CO_3 in 50 mL THF (abs.) über 6 h umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 1:1) und Umkristallisation aus Ether er-

hält man 820 mg (85%) *N*-Boc-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol **157a** als gelben Feststoff.

Schmp.: 139-144°C.

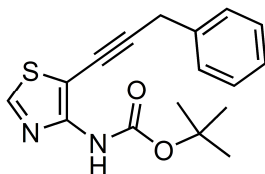
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.45 (s, 9H), 7.22-7.39 (m, 2H), 7.50-7.68 (m, 2H), 8.98 (s, 1H), 9.62 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 27.4, 78.9, 96.3, 105.6, 115.3 (d, ²*J*_{C,F} = 22 Hz), 117.9, 117.9, 132.9 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 150.6, 151.8, 152.1, 161.6 (d, ¹*J*_{C,F} = 246 Hz) ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 319 (100, [M+H]⁺).

C₁₆H₁₅FN₂S (318.367)	ber.:	C: 60.36	H: 4.75	N: 8.80	S: 10.07
	gef.:	C: 60.20	H: 4.70	N: 8.78	S: 10.19

7.4.2.2 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-5-(3-phenylpropinyl)thiazol **157b**



Der AAV-8 folgend werden 489 mg (1.50 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazol **149a**, 205 µL (1.65 mmol) 3-Phenyl-1-propin **22b**, 61 mg (0.07 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, 28 mg (0.15 mmol) CuI und 1.46 g (4.50 mmol) Cs₂CO₃ in 15 mL THF (abs.) über 6 h umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 1:1) erhält man 434 mg (92%) *N*-Boc-4-amino-5-(3-phenylpropinyl)thiazol **157b** als hellgelben Feststoff.

Schmp.: 121-122°C.

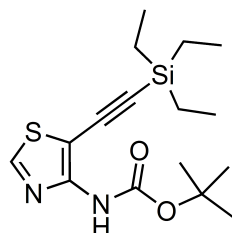
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.41 (s, 9H), 3.93 (s, 2H), 7.15-7.45 (m, 5H), 8.88 (s, 1H), 9.33 (s, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 25.1, 27.9, 71.6, 79.1, 97.5, 126.6, 127.8, 128.4, 136.0, 150.5, 151.3 (2x), 152.6 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 315 (10, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 314 (68, $[\text{M}]^+$), 259 (100, $[\text{M}-t\text{Bu}+2\text{H}]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$) ber.: 315.1167
gef.: 315.1161

7.4.2.3 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-5-((triethylsilyl)ethynyl)thiazol **157c**



Der AAV-8 folgend werden 489 mg (1.50 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazol **149a**, 296 μL (1.65 mmol) Triethylsilylacetylen **22c**, 61 mg (0.07 mmol) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 28 mg (0.15 mmol) CuI und 1.46 g (4.50 mmol) Cs_2CO_3 in 15 mL THF (abs.) über 6 h umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 1:1) und Umkristallisation aus Ether erhält man 467 mg (92%) *N*-Boc-4-amino-5-((triethylsilyl)ethynyl)thiazol **157c** als hell-beigen Feststoff.

Schmp.: 88-90°C.

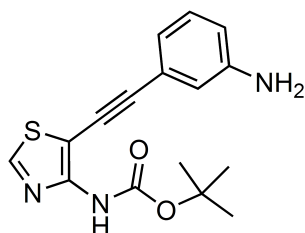
^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0.62 (dt, J = 8.3 Hz, J = 4.2 Hz, 6H), 0.98 (t, J = 7.8 Hz, 9H), 1.43 (s, 9H), 8.91 (s, 1H), 9.39 (s, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.7, 7.3, 27.9, 79.1, 94.9, 101.4, 107.6, 151.4, 152.3,

APCI-MS: m/z (%): 339 (17, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 282 (100, $[\text{M}-t\text{Bu}+2\text{H}]^+$), 239 (40, $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$) ber.: 339.1562
gef.: 339.1032

7.4.2.4 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-5-((3-aminophenyl)ethinyl)thiazol **157d**



Der AAV-8 folgend werden 489 mg (1.50 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazol **149a**, 197 mg (1.65 mmol) 3-Aminophenylacetylen **22d**, 61 mg (0.07 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, 28 mg (0.15 mmol) CuI und 1.46 g (4.50 mmol) Cs₂CO₃ in 15 mL THF (abs.) über 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 4:1) und Umkristallisation aus MeOH erhält man 312 mg (65%) *N*-Boc-4-amino-5-((3-aminophenyl)ethinyl)thiazol **157d** als dunkel-weißen Feststoff.

Schmp.: 166-177°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.45 (s, 9H), 5.27 (s, 2H), 6.57-6.71 (m, 3H), 7.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.50 (s, 1H) ppm.

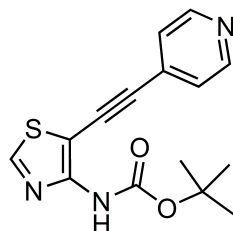
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 27.4, 77.1, 78.8, 98.4, 106.7, 114.3, 115.3, 118.0, 121.6, 128.7, 148.3, 150.1, 151.6, 151.9 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 316 (100, [M+H]⁺).

EI-MS: *m/z* (%): 315 (20, [M]⁺), 215 (100, [M-Boc]⁺).

C₁₆H₁₇N₃O₂S (315.391)	ber.:	C: 60.93	H: 5.43	N: 13.32	S: 10.17
	gef.:	C: 60.90	H: 5.30	N: 13.10	S: 10.10

7.4.2.5 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-5-(pyridin-4-ylethynyl)thiazol **157e**



Der AAV-8 folgend werden 489 mg (1.50 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazol **149a**, 230 mg (1.65 mmol) Pyridin-4-ylacetylen-hydrochlorid **22e**, 61 mg (0.07 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, 28 mg (0.15 mmol) CuI und 1.46 g (4.50 mmol) Cs₂CO₃ in 15 mL THF (abs.) über 32 h umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 7:3, 1% TEA) und Umkristallisation aus Ether erhält man 312 mg (65%) *N*-Boc-4-amino-5-(pyridin-4-ylethynyl)thiazol **157e** als dunkel-weißen Feststoff.

Schmp.: 160-165°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.46 (s, 9H), 7.45 (dd, *J* = 4.4 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H), 8.63 (dd, *J* = 4.4 Hz, 1.6 Hz, 2H), 9.05 (s, 1H), 9.83 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 27.4, 79.0, 83.3, 94.8, 103.8, 124.2, 129.4, 149.4, 151.6, 151.7, 153.5 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 302 (100, [M+H]⁺).

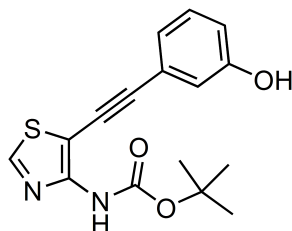
EI-MS: *m/z* (%): 301 (10, [M]⁺), 201 (80, [M-Boc]⁺), 57 (90, [CCH₃]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₁₅H₁₆N₃O₂S)

ber.: 302.0963

gef.: 302.0959

7.4.2.6 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-5-((3-hydroxyphenyl)ethinyl)thiazol **157f**



Der AAV-8 folgend werden 489 mg (1.50 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazol **149a**, 194 mg (1.65 mmol) 3-Hydroxyphenylacetylen **22f**, 61 mg (0.07 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, 28 mg (0.15 mmol) CuI und 1.46 g (4.50 mmol) Cs₂CO₃ in 15 mL THF (abs.) über 6 h umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 6:4) und Umkristallisation aus Ether erhält man 384 mg (80%) *N*-Boc-4-amino-5-((3-hydroxyphenyl)ethinyl)thiazol **157f** als beigen Feststoff.

Schmp.: 170-171°C.

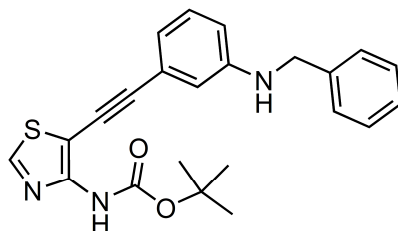
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.44 (s, 9H), 6.77-6.97 (m, 3H), 7.19-7.21 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.71 (br, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 27.9, 78.5, 79.3, 98.0, 106.7, 116.5, 117.4, 121.9, 122.8, 129.8, 151.0, 152.4 (2x), 157.3 ppm.

EI-MS: *m/z* (%): 316 (17, [M]⁺), 216 (100, [M-Boc]⁺), 57 (90, [CCH₃]⁺).

C₁₆H₁₆N₂O₃S (316.367)	ber.:	C: 60.74	H: 5.10	N: 8.85	S: 10.14
	gef.:	C: 60.03	H: 5.10	N: 8.66	S: 10.07

7.4.2.7 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-5-((3-(benzylamino)phenyl)ethynyl)thiazol **157g**



Der AAV-8 folgend werden 489 mg (1.50 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazol **149a**, 341 mg (1.65 mmol) 3-(*N*-Benzylamino)-phenylacetylen **22g**, 61 mg (0.07 mmol) Pd(dp-pf)Cl₂·CH₂Cl₂, 28 mg (0.15 mmol) CuI und 1.46 g (4.50 mmol) Cs₂CO₃ in 15 mL THF (abs.) über 24 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 8:2) und Umkristallisation aus Ether erhält man 560 mg (92%) *N*-Boc-4-amino-5-((3-(benzylamino)phenyl)ethynyl)thiazol **157g** als gelben Feststoff.

Schmp.: 126-129°C.

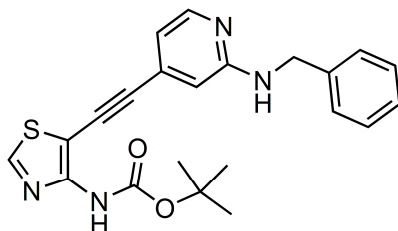
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.43 (s, 9H), 4.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.45-6.48 (m, 1H), 6.61-6.70 (m, 3H), 7.04-7.13 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 1H), 7.31-7.45 (m, 4H), 8.94 (s, 1H), 9.49 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 27.4, 45.6, 77.3, 78.8, 98.4, 106.6, 113.1, 113.2, 118.2, 121.7, 126.1, 126.5, 127.8, 128.7, 139.2, 148.2, 150.2, 151.7, 151.9 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 406 (20, [M+H]⁺), 250 (100, [M-^tBu+2H]⁺).

C₂₃H₂₃N₃O₂S (405.514)	ber.:	C: 68.12	H: 5.72	N: 10.36	S: 7.91
	gef.:	C: 67.63	H: 5.80	N: 10.14	S: 8.00

7.4.2.8 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-5-((2-(benzylamino)pyridin-4-yl)ethinyl)thiazol **157h**



Der AAV-8 folgend werden 489 mg (1.50 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazol **149a**, 343 mg (1.65 mmol) 3-(*N*-Benzylamino)-pyridin-4-yl-acetylen **22h**, 61 mg (0.07 mmol) Pd(dp-pf)Cl₂·CH₂Cl₂, 28 mg (0.15 mmol) CuI und 1.46 g (4.50 mmol) Cs₂CO₃ in 15 mL THF (abs.) über 6 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 7:3, 1% TEA) und Umkristallisation aus Ether erhält man 401 mg (65%) *N*-Boc-4-amino-5-((2-(benzylamino)pyridin-4-yl)ethinyl)thiazol **157h** als beigen Feststoff.

Schmp.: 185-189°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.44 (s, 9H), 4.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.59-6.49 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 6H), 7.89 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.68 (s, 1H) ppm.

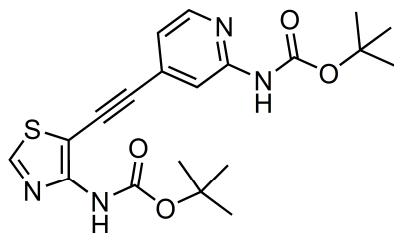
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 27.43, 43.50, 78.97, 80.87, 95.75, 104.86, 108.56, 112.22, 126.05, 126.59, 127.70, 129.54, 139.70, 147.59, 151.21, 151.73, 152.89, 158.15 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 407 (100, [M+H]⁺).

EI-MS: *m/z* (%): 406 (45, [M]⁺), 306 (55, [M-Boc+H]⁺), 200 (15, [C₁₀H₆N₃S]⁺), 106 (100, [C₇H₈N]⁺), 91 (55, [C₇H₇]⁺), 57 (65, [CCH₃]⁺).

C₂₂H₂₂N₄O₂S (406.502)	ber.:	C: 65.00	H: 5.46	N: 13.78	S: 7.89
	gef.:	C: 64.50	H: 5.40	N: 13.50	S: 8.10

7.4.2.9 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-5-((2-((*N*-Boc-amino)pyridin-4-yl)ethinyl)thiazol **157i**



Der AAV-8 folgend werden 489 mg (1.50 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazol **149a**, 360 mg (1.65 mmol) 3-((*N*-Boc-amino)-pyridin-4-yl)-acetylen **22i**, 61 mg (0.07 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, 28 mg (0.15 mmol) CuI und 1.46 g (4.50 mmol) Cs₂CO₃ in 15 mL THF (abs.) über 6 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1 zu 7:3) erhält man 192 mg (30%) *N*-Boc-4-amino-5-((2-((*N*-Boc-amino)pyridin-4-yl)ethinyl)thiazol **157i** als beigen Feststoff.

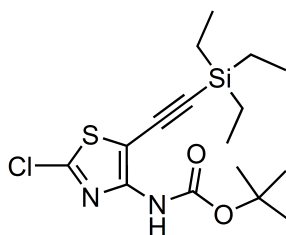
Schmp.: 250°C (Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.44 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 7.79-7.87 (m, 2H), 8.37 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 10.09 (s, 1H) ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 417 (100, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (C ₂₀ H ₂₅ N ₄ O ₄ S)	ber.: 417.1596
	gef.: 417.1589

7.4.2.10 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-2-chlor-5-((triethylsilyl)ethinyl)thiazol **157j**



Der AAV-8 folgend werden 540 mg (1.50 mmol) *N*-Boc-4-amino-2-chlor-5-iodthiazol **149c**, 405 µL (2.25 mmol) Triethylsilylacetylen **22c**, 61 mg (0.07 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, 28 mg (0.15 mmol) CuI und 1.50 g (4.60 mmol) Cs₂CO₃ in 15 mL THF (abs.) über 17 h bei

65°C umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 97:3) erhält man 300 mg (53%) *N*-Boc-4-amino-2-chlor-5-((triethylsilyl)ethynyl)thiazol **157j** als gelbes Öl.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0.58-0.67 (m, 6H), 0.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H), 1.43 (s, 9H), 9.59 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.6, 7.2, 27.8, 79.6, 93.4, 102.9, 109.5, 147.3, 149.0, 152.0 ppm.

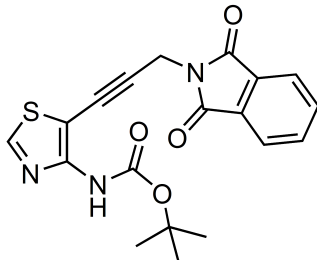
ESI-MS: *m/z* (%): 317 (100, [M-^tBu+2H]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₁₆H₂₆ClN₂O₂SSi)

ber.: 373.1172

gef.: 373.1165

7.4.2.11 Herstellung von *N*-Boc-4-amino-5-(phtalimidopropinyl)thiazol **157k**



Der AAV-8 folgend werden 489 mg (1.50 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazol **149a**, 416 mg (1.65 mmol) *N*-Propargylphtalimid **22j**, 61 mg (0.07 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂, 28 mg (0.15 mmol) CuI und 1.46 g (4.50 mmol) Cs₂CO₃ in 15 mL THF (abs.) über 24 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 9:1 zu 85:15) erhält man 417 mg (72%) *N*-Boc-4-amino-5-(phtalimidopropinyl)thiazol **157k** als beige Kristalle.

Schmp.: 132-141°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.45 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 7.96-7.84 (m, 4H), 8.91 (s, 1H), 9.44 (s, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 27.17, 27.29, 71.37, 78.69, 92.47, 105.53, 122.81, 130.95, 134.18, 150.82, 151.78, 151.97, 166.11 ppm.

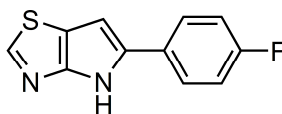
ESI-MS: m/z (%): 384 (15, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 328 (100, $[\text{M}-t\text{Bu}+2\text{H}]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$) ber.: 384.1018
gef.: 384.1011

7.4.3 **AAV-9: Baseninduzierte Cyclisierung zu den Pyrrolo[2,3-*d*]thiazolen**

In einem Mikrowellengefäß werden 1.0 Äq. des Alkins **157** in NMP gelöst (6 mL/mmol) und unter Stickstoff mit 1.7 Äq. KO t Bu versetzt. Das Reaktionsgefäß wird unter Stickstoff verschlossen und unter Kühlung durch einen Stickstoff-Strom über die angegebene Zeit auf 90°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Ether (ggf. DCM) verdünnt und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit Ether gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt, welches teilweise noch NMP enthält, wird kieselgelchromatographisch (Schwerkraft-/Flash-Säulenchromatographie) mit dem angegebenen Eluenten aufgereinigt und das Produkt ggf. aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

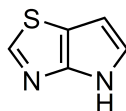
7.4.3.1 **Herstellung von 5-(4-Fluorphenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140a****



Der AAV-9 folgend werden 238 mg (0.75 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol **157a** und 143 mg (1.27 mmol) KO t Bu in 4.5 mL NMP über 20 min umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 1:1) erhält man 109 mg (66%) 5-(4-Fluorphenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140a** als farblosen Feststoff.

Schmp.: 244-245°C.

7.4.3.3 Herstellung von Pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140c**



Der AAV-9 folgend werden 235 mg (0.75 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-((triethylsilyl)ethinyl)thiazol **157c** und 143 mg (1.27 mmol) KO^tBu in 4.5 mL NMP über 10 min umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 1:1) erhält man 41 mg (44%) Pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140c** als dunkelweißen Feststoff.

Schmp.: 150-151°C.

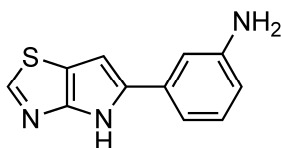
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.39 (dd, *J* = 3.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 11.79 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 98.8, 112.9, 122.9, 150.4, 151.9 ppm.

APCI-MS: *m/z* (%): 125 (100, [M+H]⁺).

EI-HRMS: <i>m/z</i> (C ₅ H ₄ N ₂ S)	ber.: 124.0095
	gef.: 124.0080

7.4.3.4 Herstellung von 5-(2-Aminophenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140d**



Der AAV-9 folgend werden 236 mg (0.80 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-((3-aminophenyl)ethinyl)thiazol **157d** und 152 mg (1.36 mmol) KO^tBu in 4.5 mL NMP über 20 min umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 1:1 zu 1:2) und Umkristallisation aus Ether erhält man 120 mg (69%) 5-(2-Aminophenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140d** als gelblichen Feststoff.

Schmp.: 160-161°C.

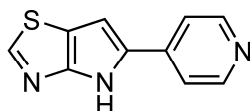
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.10 (s, 2H), 6.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.98-6.83 (m, 3H), 7.03-7.06 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 12.15 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 95.8, 109.7, 112.3, 112.9, 114.3, 129.2, 133.2, 137.1, 148.8, 150.0, 152.7 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 216 (100, [M+H]⁺).

EI-HRMS: *m/z* (C₁₁H₉N₃S) ber.: 215.0517
gef.: 215.0520

7.4.3.5 Herstellung von 5-(Pyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140e**



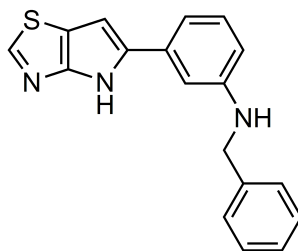
Der AAV-9 folgend werden 226 mg (0.75 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-(pyridin-4-ylethin-yl)thiazol **157e** und 143 mg (1.27 mmol) KO^tBu in 4.5 mL NMP über 20 min umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH = 9:1, 1% TEA) und Umkristallisation aus Ether/MeOH (95:5) erhält man 61 mg (40%) 5-(Pyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140e** als dunkle Kristalle.

Schmp.: 185-187°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.21 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 4.6 Hz, 1.6 Hz, 2H), 8.54 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 8.91 (s, 1H), 12.66 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 99.6, 115.0, 117.9, 113.0, 139.3, 150.0, 153.3, 154.0 ppm.

7.4.3.6 Herstellung von 5-(2-*N*-Benzyl-aminophenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140g**



Der AAV-9 folgend werden 304 mg (0.75 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-((3-(benzylamino)phenyl)ethynyl)thiazol **157g** und 252 mg (2.25 mmol) KO^tBu in 4.5 mL NMP über 50 min umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 1:1) erhält man 119 mg (52%) 5-(2-*N*-Benzyl-aminophenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140g** als gelblichen Feststoff.

Schmp.: 169-170°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 4.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.27 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.88-7.01 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 12.20 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 45.8, 95.4, 107.0, 111.1, 111.7, 113.8, 126.0, 126.7, 127.7, 128.7, 132.6, 136.6, 139.8, 148.4, 149.7, 152.1 ppm.

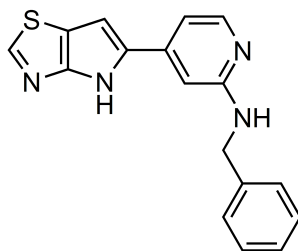
ESI-MS: *m/z* (%): 306 (100, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₁₈H₁₆N₃S)

ber.: 306.1065

gef.: 306.1051

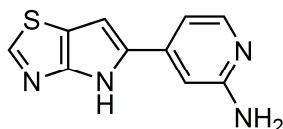
7.4.3.7 Herstellung von 5-(2-(*N*-Benzyl)-aminopyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140h**



Der AAV-9 folgend werden 304 mg (0.75 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-((2-(benzylamino)pyridin-4-yl)ethinyl)thiazol **157h** und 143 mg (1.27 mmol) KO^tBu in 4.5 mL NMP über 35 min umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhält man 130 mg Rohprodukt (ca. 50%). Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/CH = 1:1) und Umkristallisation aus Ether erhält man eine analytische Probe 5-(2-(*N*-Benzyl)-aminopyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140h** als gelben Feststoff.

ESI-MS: *m/z* (%): 307 (100, [M+H]⁺).

7.4.3.8 Herstellung von 5-(2-aminopyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140i**



Der AAV-9 folgend werden 104 mg (0.25 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-((2-(*N*-Boc-amino)pyridin-4-yl)ethinyl)thiazol **157i** und 47 mg (0.42 mmol) KO^tBu in 1.5 mL NMP über 30 min umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 2:1 zu 1:2 zu EE/MeOH 95:5), erneuter Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE, 1% TEA) der Wertfraktionen und Umkristallisation aus Ether/MeOH (99:1) erhält man 11 mg (20%) 5-(2-aminopyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140i** als gelben Feststoff.

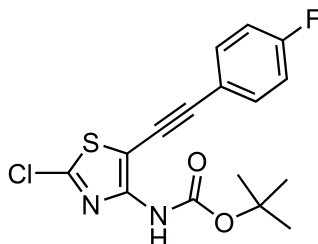
Schmp.: 175°C (Zersetzung).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.05 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 12.09 (s, 1H) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 217 (100, $[M+H]^+$).

7.4.4 Synthesen der 2-substituierten Pyrrolo[2,3-d]thiazole

7.4.4.1 Halogenierung zum *N*-Boc-4-amino-2-chlor-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol **157I**



In einem Schlenkkolben werden 2.63 g (8.26 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol **157a** getrocknet und unter Stickstoff in THF (abs.) gelöst. Bei -78°C werden binnen zwei min 11.00 mL *n*-BuLi (17.51 mmol, 15%ige Lösung in *n*-Hexan) hinzu getropft und das Reaktionsgemisch für 20 min bei -70°C gerührt. Anschließend werden 1.12 g (8.38 mmol) NIS in 3 mL THF (abs.) unter Stickstoff gelöst und langsam zugetropft. Nach 15 min bei -70°C werden 10 mL 1-Butanol direkt zugegeben, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE: 99:1) und Umkristallisation aus PE erhält man 2.30 g (78%) *N*-Boc-4-amino-2-chlor-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol **157I** als beigen Feststoff.

Schmp.: $133\text{--}134^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.44 (s, 9H), 7.25-7.42 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 2H), 9.80 (s, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 27.4, 77.2, 79.3, 97.2, 107.4, 115.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 22$ Hz), 117.4, 133.1 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 9$ Hz), 147.2, 148.1, 151.5, 161.8 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 246$ Hz) ppm.

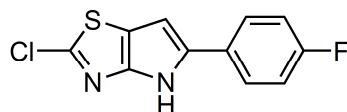
ESI-MS: m/z (%): 296 (100, $[M-\text{tBu}+2\text{H}]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{S}$)

ber.: 353.0526

gef.: 353.0522

7.4.4.2 Cyclisierung zum 2-Chlor-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140I**



Der AAV-9 folgend werden 705 mg (2.00 mmol) *N*-Boc-4-amino-2-chlor-5-((4-fluorphenyl)ethynyl)thiazol **157I** und 381 mg (3.40 mmol) KO^tBu in 12 mL NMP über 15 min umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE = 6:4) und Anreiben der evaporierten Wertfraktionen mit PE erhält man 230 mg (45%) 2-Chlor-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140I** als gelb-braunen Feststoff. Eine analytische Probe wird aus Ether kristallisiert.

Schmp.: 150°C (Zersetzung).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.83 (s, 1 H), 7.13-7.35 (m, 2H), 7.66-7.90 (m, 2H), 12.48 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 97.2, 115.8 (d, ²*J*_{C,F} = 21 Hz), 126.1 (d, ³*J*_{C,F} = 7 Hz), 128.8, 134.4, 145.9, 147.2, 150.1, 161.2 (d, ¹*J*_{C,F} = 243 Hz) ppm.

ESI(-)MS: *m/z* (%): 252 (45, [M]⁻), 251 (20, [M-1H]⁻), 250 (100, [M-2H]⁻).

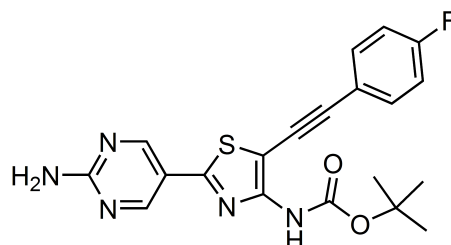
ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₁₁H₇ClFN₂S) ber.: 253.0002
gef.: 252.9998

7.4.4.3 AAV-10: Arylierung in 2-Position der Alkynyl-aminothiazole

Eine Lösung von 1.0 Äq. *N*-Boc-4-amino-2-chlor-5-((4-fluorphenyl)ethynyl)thiazol **157I** und 1.50 Äq. der entsprechenden Boronsäure, bzw. dem Boronsäureester in DME/DMF/Wasser (4:2:1; 5-10 mL/mmol bezogen auf die Thiazolkomponente **157I**) wird mit 3.0 Äq. K₂CO₃ versetzt und entgast. Anschließend werden 5 mol% Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ hinzu gegeben und das Reaktionsgemisch bei 85°C über die angegebene Zeit gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch zweimal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird kieselgelchromatographisch (Schwerkraft-/Flash-Säulenchromatographie) mit dem angegebenen

Eluenten aufgereinigt und das Produkt ggf. aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

7.4.4.3.1 Herstellung von *N*-Boc-2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol **157m**



Der AAV-10 folgend werden 705 mg (2.00 mmol) *N*-Boc-4-amino-2-chlor-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol **157l**, 663 mg (3.00 mmol) Pyrimidin-5-yl-boronsäurepinakolester, 829 mg (6.00 mmol) K_2CO_3 und 81 mg (0.10 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ über 19 h in einem Gemisch aus 8 mL DME, 4 mL DMF und 2 mL H_2O umgesetzt. Anschließend werden 81 mg (0.10 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ hinzugegeben und für weitere 6 h gerührt, nochmals 20 mg (0.02 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ hinzugegeben und für weitere 20 h gerührt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE: 1:2, 1% TEA) erhält man 205 mg (25%) *N*-Boc-2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol **157m** als gelben Feststoff.

Schmp.: 201-203°C.

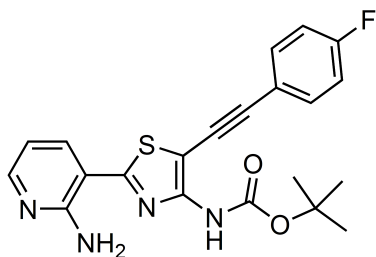
1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 1.46 (s, 9H), 7.23-7.49 (m, 4H), 7.51-7.70 (m, 2H), 8.72 (s, 2H), 9.63 (s, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 27.4, 78.7, 79.0, 96.8, 103.4, 115.6 (d, $^2J_{C,F}$ = 22 Hz), 118.0, 132.8 (d, $^3J_{C,F}$ = 9 Hz), 150.4, 151.7, 155.2, 155.5, 159.5, 161.6 (d, $^1J_{C,F}$ = 247 Hz), 163.4 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 412 (100, $[M+H]^+$), 356 (60, $[M-tBu+2H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{20}H_{18}FN_5O_2S$)	ber.: 412.1243
	gef.: 412.1242

7.4.4.3.2 Herstellung von *N*-Boc-2-(2-aminopyridin-3-yl)-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol **157n**



Der AAV-10 folgend werden 705 mg (2.00 mmol) *N*-Boc-4-amino-2-chlor-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol **157l**, 660 mg (3.00 mmol) 2-Amino-pyridin-3-yl-boronsäurepinakolester, 829 mg (6.00 mmol) K_2CO_3 und 81 mg (0.10 mmol) $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ über 24 h in einem Gemisch aus 8 mL DME, 4 mL DMF und 3 mL H_2O umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE: 9:1) erhält man 419 mg (50%) *N*-Boc-2-(2-aminopyridin-3-yl)-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol **157n** als intensiv-gelben Feststoff.

Schmp.: 170-172 °C.

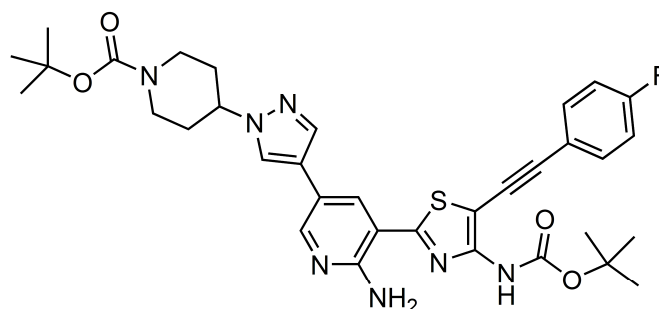
1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 1.48 (s, 9H), 6.67 (dd, J = 7.7 Hz, J = 4.7 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 4H), 7.90 (dd, J = 7.7 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 4.7 Hz, 1.7 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 27.4, 78.4, 79.3, 97.2, 100.8, 108.2, 111.7, 115.5 (d, $^2J_{C,F}$ = 23 Hz), 118.0, 132.9 (d, $^3J_{C,F}$ = 8 Hz), 135.6, 149.3, 150.6, 151.4, 155.1, 161.6 (d, $^1J_{C,F}$ = 247 Hz), 163.0 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 411 (100, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{21}H_{20}FN_4O_2S$)	ber.: 411.1291
	gef.: 411.1282

7.4.4.3.3 Herstellung von N-Boc-2-(2-amino-5-((N-Boc-piperidin-4-yl)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl)-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol 157o



Der AAV-10 folgend werden 352 mg (1.00 mmol) *N*-Boc-4-amino-2-chlor-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol **157l**, 510 mg (1.32 mmol) 2-Amino-5-(1-(*N*-Boc-piperidin-4-yl)-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl-boronsäure, 414 mg (3.00 mmol) K₂CO₃ und 40 mg (0.05 mmol) Pd(dp-pf)Cl₂·CH₂Cl₂ über 24 h in einem Gemisch aus 5 mL DME, 2 mL DMF und 1 mL H₂O umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE: 1:1 zu EE), erneuter Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: EE) und Umkristallisation aus Ether erhält man 165 mg (25%) *N*-Boc-2-(2-amino-5-((*N*-Boc-piperidin-4-yl)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl)-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethinyl)thiazol **157o** als gelben Feststoff, 100 mg verunreinigtes Produkt (HPLC-Reinheit ca. 70%) und 95 mg (27%) des Ausgangsmaterials **157l**.

Schmp.: 198-199 °C.

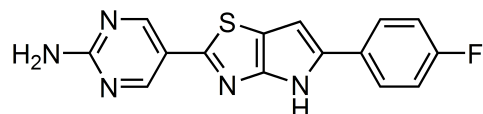
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.43 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.72-1.87 (m, 2H), 2.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.95-4.14 (m, 2H), 4.30-4.42 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 4H), 7.91 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.43 (*J* = 2.2 Hz, 1H), 9.90 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ = 27.44, 27.55, 31.53, 57.70, 78.32, 78.44, 79.32, 97.25, 101.03, 108.07, 115.47, 115.47, 115.70, 117.16, 117.67, 118.05, 123.82, 131.40, 132.83, 132.91, 134.63, 147.56, 149.29, 151.42, 153.26, 153.62, 160.40, 162.82 ppm.

ESI-MS: m/z (%): 660 (100, $[M+H]^+$).

ESI-HRMS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{34}H_{39}FN_7O_4S$) ber.: 660.2768
gef.: 660.2752

7.4.4.4 Herstellung von 2-(2-aminopyridin-3-yl)-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140m**



Der AAV-9 folgend werden 102 mg (0.25 mmol) *N*-Boc-2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethynyl)thiazol **157m** und 47 mg (0.42 mmol) KO^tBu in 1.5 mL NMP über 15 min umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: EE, 1% TEA) und Kristallisation aus PE erhält man 29 mg (37%) 2-(2-aminopyridin-3-yl)-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140m** als orange-roten Feststoff.

Schmp.: 220°C (Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.21-7.30 (m, 4H), 8.74 (s, 2H), 12.37 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 96.6, 113.7, 115.2 (d, ²*J*_{C,F} = 18 Hz), 117.5, 125.3 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 128.6, 132.1, 133.9, 154.7, 155.2, 160.3 (d, ¹*J*_{C,F} = 266 Hz), 162.9 ppm.

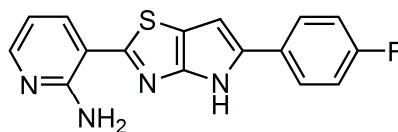
ESI-MS: *m/z* (%): 312 (100, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₁₅H₁₁FN₅S)

ber.: 312.0719

gef.: 312.0713

7.4.4.5 Herstellung von 2-(2-Aminopyridin-3-yl)-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140n**



Der AAV-9 folgend werden 205 mg (0.50 mmol) *N*-Boc-2-(2-aminopyridin-3-yl)-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethynyl)thiazol **157n** und 95 mg (0.85 mmol) KO^tBu in 3 mL NMP über 15 min umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Laufmittel: Aceton/PE) und dreifacher Umkristallisation aus PE/Ether (1:3) erhält man 74 mg (37%) 2-(2-Aminopyridin-3-yl)-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140n** als orangefarbenen Feststoff.

Schmp.: 300-301°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.63-6.74 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.19-7.35 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.80 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.93 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 12.39 (s, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 97.2, 111.1, 112.3, 114.0, 115.7 (d, ²*J*_{C,F} = 28 Hz), 125.9, 126.0, 129.0 (2x), 134.9, 135.0, 149.1, 151.4, 155.0, 161.0 (d, ¹*J*_{C,F} = 242 Hz), 163.4 (³*J*_{C,F} nicht detektierbar) ppm.

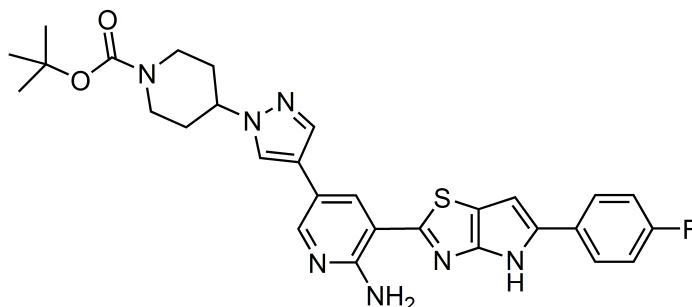
ESI-MS: *m/z* (%): 311 (100, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₁₆H₁₁FN₄S)

ber.: 311.0766

gef.: 311.0757

7.4.4.6 Herstellung von 2-(2-Amino-5-((*N*-Boc-piperidin-4-yl)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl)-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140o**

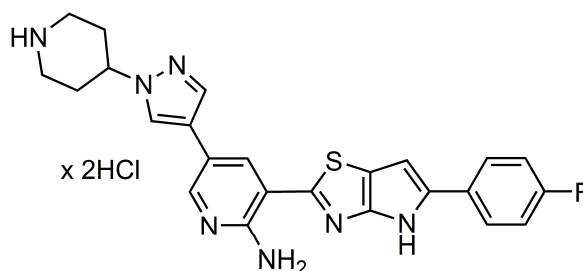


Der AAV-9 folgend werden 82 mg (0.12 mmol) *N*-Boc-2-(2-amino-5-((*N*-Boc-piperidin-4-yl)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl)-4-amino-5-((4-fluorphenyl)ethynyl)thiazol **157o** und 23 mg (0.21 mmol) KO^tBu in 0.5 mL NMP über 30 min umgesetzt. Anschließend werden 18 mg (0.16 mmol) KO^tBu hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 40 min umgesetzt. Daraufhin werden weitere 28 mg (0.25 mmol) KO^tBu hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 20 min umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt in 5 mL EtOH aufgenommen, mit 0.5 mL ethan. HCl versetzt und bei Raumtemperatur für 19 h gerührt. Es wird auf 0°C gekühlt und mit TEA basisch gestellt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH 9:1, 5% TEA zu 9:2, 5% TEA) aufgereinigt. Man erhält 46 mg (65%) 2-(2-Amino-5-((*N*-Boc-piperidin-4-yl)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl)-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140o** als gelben Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.44 (s, 9H), 1.22-1.31 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.07 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 4.00-4.12 (m, 2H), 4.34-4.43 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.57 (br, 2H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.29-8.37 (m, 2H), 12.42 (s, 1H) ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 560 (100, [M+H]⁺).

7.4.4.7 Entschützung zum 2-(2-Amino-5-((piperidin-4-yl)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl)-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol-Dihydrochlorid **140p**



Eine Lösung von 46 mg (0.08 mmol) 2-(2-Amino-5-((*N*-Boc-piperidin-4-yl)-pyrazol-1-yl)-pyridin-3-yl)-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140o** in 1 mL EtOH wird mit 0.2 mL ethan. HCl versetzt und bei 50°C für 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingefroren und das Lösungsmittel direkt lyophilisiert. Man erhält 26 mg (59% bez. auf das Dihydrochlorid) des Amins **140p** als roten Feststoff.

Schmp.: 230°C (Zersetzung).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.12-2.32 (m, 4H), 3.05-3.17 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.75 (br, 1H), 4.49-4.57 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.29-8.37 (m, 3H), 8.82 (brd, 2H), 12.59 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 28.03, 41.33, 54.87, 94.87, 96.83, 115.38 (d, ²*J*_{C,F} = 22 Hz), 115.86, 115.98, 117.98, 125.63, 125.21, 125.90 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 128.06, 135.64, 135.83, 136.59, 148.65, 150.94, 157.92, 160.90 (d, ¹*J*_{C,F} = 245 Hz) ppm.

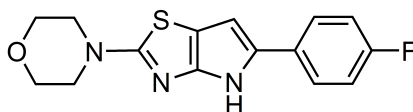
ESI-MS: *m/z* (%): 460 (35, [M+H]⁺), 377 (20, [M-C₅H₁₀N+2H]⁺), 230 (100, [M+H]²⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₂₄H₂₃FN₇S)

ber.: 460.1719

gef.: 460.1704

7.4.4.8 Herstellung von 5-(4-Fluorphenyl)-2-(morpholinyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140r**



In einem Mikrowellengefäß werden 126 mg (0.50 mmol) 2-Chlor-5-(4-fluorphenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140l** in 2 mL Morpholin suspendiert und bei 130°C über 2 h in der Mikrowelle bestrahlt (temperaturkontrolliert). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch direkt über Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE 1:1) aufgereinigt. Man erhält 139 mg (91%) 5-(4-Fluorphenyl)-2-(morpholinyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140r** als beige Kristalle.

Schmp.: 240-248°C.

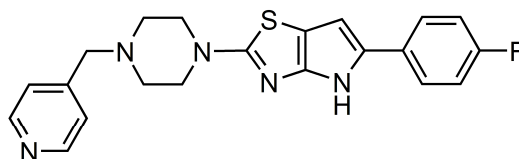
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.35-3.51 (m, 4H), 3.66-3.81 (m, 4H), 6.65 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.55-7.69 (m, 2H), 11.78 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 48.0, 65.3, 97.2, 105.4, 115.5 (d, ²*J*_{C,F} = 21 Hz), 124.5 (d, ³*J*_{C,F} = 7 Hz), 128.8, 129.9, 148.6, 160.1 (d, ¹*J*_{C,F} = 240 Hz), 170.6 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 304 (100, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (C ₁₅ H ₁₄ FN ₃ OS)	ber.: 304.0920
	gef.: 304.0911

7.4.4.9 Herstellung von 5-(4-Fluorophenyl)-2-(4-(pyridin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140s**



In einem Mikrowellengefäß werden 63 mg (0.25 mmol) 2-Chlor-5-(4-fluorophenyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140l**, 443 mg (2.50 mmol) 1-(4-Pyridylmethyl)piperazin und 85 µL (0.5 mmol) EtN(*i*Pr)₂ in 2 mL *i*PrOH gelöst und bei 130°C für 1 h in der Mikrowelle bestrahlt (temperaturkontrolliert). Anschließend wird das Reaktionsgemisch bei 130°C im Ölbad über 18 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch direkt über Säulenchromatographie (Laufmittel: EE/MeOH 99:1, 1% TEA) aufgereinigt. Man erhält 41 mg (41%) 5-(4-Fluorophenyl)-2-(4-(pyridin-4-ylmethyl)piperazin-1-yl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140s** als beigen Feststoff.

Schmp.: 170°C (Zersetzung).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.52–2.56 (m, 4H), 3.42–3.49 (m, 5H), 3.59 (s, 2H), 6.65 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.9, 2H), 7.37 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.62 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 5.4 Hz, 2 H), 8.53 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 11.77 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 47.4, 51.2, 59.9, 96.7, 105.0, 115.0 (d, ²*J*_{C,F} = 22 Hz), 120.5, 123.2, 123.9 (d, ³*J*_{C,F} = 8 Hz), 128.1, 129.4, 147.6 (d, ¹*J*_{C,F} = 220 Hz), 148.2, 149.1, 169.8 ppm.

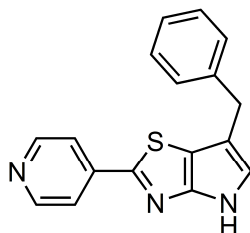
ESI-MS: *m/z* (%): 394 (100, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₂₁H₂₁FN₅S)

ber.: 394.1501

gef.: 394.1447

7.4.5.2 Herstellung von 6-Benzyl-2-(pyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140u**



In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[228] werden 652 mg (2.00 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-iod-2-(pyridin-4-yl)-thiazol **149b** und 2.60 g (8.00 mmol) Cs₂CO₃ im Schlenkkolben unter Stickstoff in 10 mL THF (abs.) gelöst, mit 622 mg (3.00 mmol) Cinnamylbromid versetzt und bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Es werden 22 mg (0.10 mmol) Pd(OAc)₂ und 52 mg (0.20 mmol) PPh₃ eingetragen und das Reaktionsgemisch für 19 h bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf ges. NaCl-Lsg. gegeben und mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, und auf 2 g Kieselgel aufgezogen. Das Kieselgel wird über 19 h auf 50°C im Ölbad bei 10 mbar erhitzt, das Rohprodukt anschließend direkt über Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE: 1:4) aufgereinigt und aus MeOH umkristallisiert. Man erhält 310 mg (53%) 6-Benzyl-2-(pyridin-4-yl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140u** als beigen Feststoff.

Schmp.: 185-187°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.94 (s, 2H), 7.08-7.39 (m, 6H), 7.75 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H), 8.61 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H), 11.86 (s, 1H) ppm.

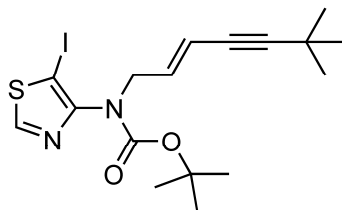
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 31.9, 113.7, 114.4, 118.5, 122.0, 125.6, 127.9, 128.0, 139.7, 140.4, 150.0, 151.1, 159.1 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 292 (100, [M+H]⁺).

EI-HRMS: <i>m/z</i> (C ₁₇ H ₁₃ N ₃ S)	ber.: 291.0830
	gef.: 291.0819

7.4.5.3 Synthese von 6-(*tert*-Butyl-propinyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol 140v

7.4.5.3.1 Herstellung von *N*-Boc-*N*-((*tert*-Butyl-propinyl)-allyl)-4-amino-5-iodthiazol 150c



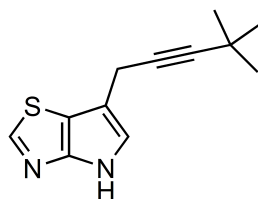
In einem Schlenkkolben werden 1.95 g (6.00 mmol) *N*-Boc-4-amino-5-iodthiazol **149a** und 3.90 g (12.00 mmol) Cs₂CO₃ unter Stickstoff in DMF (abs.) gelöst, mit 1.64 mL des Allylbromids **164** versetzt und bei Raumtemperatur über 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben und mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE: 97:3 zu 95:5) aufgereinigt. Man erhält 2.60 g (97%) *N*-Boc-*N*-((*tert*-Butyl-propinyl)-allyl)-4-amino-5-iodthiazol **150c** als schwachgelbes Öl.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.20 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 4.14 (dd, *J* = 6.0 Hz, *J* = 1.4 Hz, 2H), 5.58-5.74 (m, 1H), 5.94 (dt, *J* = 15.8 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.18 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 27.44, 27.76, 30.62, 30.66, 49.75, 56.00, 73.74, 76.92, 80.27, 98.89, 111.99, 136.92, 157.84 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 390 (100, [M-^{*t*}Bu+H]⁺).

ESI-HRMS: <i>m/z</i> [M+H] ⁺ (C ₁₇ H ₂₄ IN ₂ O ₂ S)	ber.: 447.0603
	gef.: 447.0599

7.4.5.3.2 Herstellung von 6-(tert-Butyl-propinyl)-pyrrolo[2,3-d]thiazol **140v**

In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[230] werden 2.09 g (4.70 mmol) *N*-Boc-*N*-((*tert*-Butyl-propinyl)-allyl)-4-amino-5-iodthiazol **150c** zusammen mit 2.0 mL (9.43 mmol) *N,N*-Dicyclohexylamin **169** in 15 mL DMF gelöst und entgast. Anschließend werden 81 mg (0.14 mmol) Pd₂(dba)₃ und 101 mg (0.28 mmol) Dicyclohexylbiphenylphosphin **168** eingetragen und die Reaktionsmischung bei 150°C für 16 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit ges. NaCl-Lösung verdünnt und mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE: 85:15 zu 8:2) aufgereinigt und das Produkt aus PE kristallisiert. Man erhält 432 mg (42%) von 6-(*tert*-Butyl-propinyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140v** als beigen Feststoff.

Schmp.: 116-118°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 9H), 2.51 (dd, *J* = 3.6 Hz, 1.8 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 0.7 Hz, 2H), , 6.94 (dd, *J* = 2.3 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 11.58 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 16.27, 26.99, 31.03, 76.00, 89.60, 109.98, 112.08, 119.57, 150.62, 151.57 ppm.

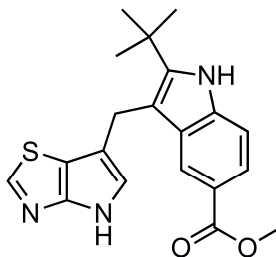
ESI-MS: *m/z* (%): 219 (100, [M+H]⁺).

ESI-HRMS: *m/z* [M+H]⁺ (C₁₂H₁₅N₂S)

ber.: 219.0956

gef.: 219.0951

7.4.5.5 Herstellung von 6-((2-*tert*-Butyl-5-carboxymethyl-indol-3-yl)methyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140x**



Der AAV-1 folgend werden 34 mg (0.15 mmol) 2-Amino-3-Iodpyridin **40a**, 9 mg (0.22 mmol) LiCl, 63 mg (0.60 mmol) Na₂CO₃, 12 mg (0.01 mmol) Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ und 36 mg (0.15 mmol) 6-(*tert*-Butyl-propinyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140v** in 1 mL DMF über 19 h umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH/EE: 7:3 zu 1:2) erhält man 24 mg (51%) 6-((2-*tert*-Butyl-5-carboxymethyl-indol-3-yl)methyl)-pyrrolo[2,3-*d*]thiazol **140x** als braune Kristalle.

Schmp.: 220-225°C.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1.41 (s, 9H), 4.16 (s, 2H), 6.97-6.84 (m, 2H), 7.67 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 11.46 (s, 1H) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 21.79, 30.44, 33.55, 39.53, 105.35, 112.15, 114.57, 114.66, 119.39, 121.73, 125.50, 141.45, 143.57, 147.63, 150.03, 151.37 ppm.

ESI-MS: *m/z* (%): 311 (100, [M+H]⁺).

EI-HRMS: <i>m/z</i> (C ₁₇ H ₁₈ N ₄ S)	ber.: 310.1252
	gef.: 310.1201

8 Anhang

8.1 Röntgenstrukturen

8.1.1 *tert*-Butyl 5-Iodthiazol-4-ylcarbammat 149a

Summenformel	C ₈ H ₁₁ IN ₂ O ₂ S
Molgewicht	326.15
Temperatur	299(2) K
Raumgruppe	Orthorhombisch, Pbca
Gitterkonstanten	a = 9.2466(6) Å α= 90 deg. b = 14.776(1) Å β= 90 deg. c = 17.363(1) Å γ= 90 deg.
Volumen	2372.3(3) Å ³
Wellenlänge	0.71073 Å
Z, berechnete Dichte	8, 1.826 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	2.855 mm ⁻¹
F(000)	1264
Kristallgröße	0.50 x 0.36 x 0.30 mm
Theta range for data collection	2.76 to 25.18 deg.
Limiting indices	-10<=h<=11, -17<=k<=17, -20<=l<=19
Reflections collected / unique	13398 / 2129 [R(int) = 0.0324]
Completeness to theta = 25.18	100.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents

Max. and min. transmission	0.4335 and 0.2899
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2129 / 1 / 130
Goodness-of-fit on F^2	1.105
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0332$, $wR2 = 0.0824$
R indices (all data)	$R1 = 0.0457$, $wR2 = 0.0917$
Largest diff. peak and hole	0.409 and -0.905 e. \AA^{-3}

8.1.1.1 Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	3833(4)	4844(3)	8098(2)	44(1)
C(2)	4506(4)	4770(3)	8787(2)	39(1)
C(3)	5274(5)	6121(3)	8463(3)	60(1)
C(4)	4745(4)	3183(3)	9126(2)	43(1)
C(5)	4687(5)	1684(3)	9739(3)	53(1)
C(6)	4388(8)	1446(4)	10573(3)	93(2)
C(7)	6179(5)	1414(3)	9498(3)	72(1)
C(8)	3545(6)	1312(4)	9217(3)	75(1)
N(1)	5326(4)	5506(2)	8999(2)	49(1)
N(2)	4412(4)	4052(2)	9306(2)	44(1)
O(1)	4566(3)	2679(2)	9762(2)	50(1)
O(2)	5133(3)	2917(2)	8501(2)	57(1)
I(1)	2385(1)	3981(1)	7562(1)	59(1)
S(1)	4259(2)	5856(1)	7677(1)	60(1)
H(3)	5760	6670	8508	72
H(6A)	5136	1694	10893	112
H(6B)	4369	799	10630	112
H(6C)	3471	1692	10724	112
H(7A)	6269	767	9521	86
H(7B)	6873	1686	9838	86
H(7C)	6353	1616	8981	86
H(8A)	2609	1482	9406	90
H(8C)	3618	665	9201	90
H(8B)	3677	1552	8708	90
H(2N)	4330(50)	4220(30)	9769(13)	52

8.1.1.2 Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [deg]

C(1)-C(2)	1.353(5)	O(2)-C(4)-N(2)	125.5(4)
C(1)-S(1)	1.712(4)	O(1)-C(4)-N(2)	108.0(3)
C(1)-I(1)	2.070(4)	O(1)-C(5)-C(7)	110.1(4)
C(2)-N(1)	1.376(5)	O(1)-C(5)-C(8)	109.2(4)
C(2)-N(2)	1.393(5)	C(7)-C(5)-C(8)	112.6(4)
C(3)-N(1)	1.301(5)	O(1)-C(5)-C(6)	101.0(3)
C(3)-S(1)	1.703(5)	C(7)-C(5)-C(6)	111.9(5)
C(3)-H(3)	0.9300	C(8)-C(5)-C(6)	111.4(5)
C(4)-O(2)	1.209(4)	C(5)-C(6)-H(6A)	109.5
C(4)-O(1)	1.341(5)	C(5)-C(6)-H(6B)	109.5
C(4)-N(2)	1.357(5)	H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5
C(5)-O(1)	1.475(5)	C(5)-C(6)-H(6C)	109.5
C(5)-C(7)	1.495(6)	H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
C(5)-C(8)	1.495(6)	H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(5)-C(6)	1.516(7)	C(5)-C(7)-H(7A)	109.5
C(6)-H(6A)	0.9600	C(5)-C(7)-H(7B)	109.5
C(6)-H(6B)	0.9600	H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(6)-H(6C)	0.9600	C(5)-C(7)-H(7C)	109.5
C(7)-H(7A)	0.9600	H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
C(7)-H(7B)	0.9600	H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
C(7)-H(7C)	0.9600	C(5)-C(8)-H(8A)	109.5
C(8)-H(8A)	0.9600	C(5)-C(8)-H(8C)	109.5
C(8)-H(8C)	0.9600	H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
C(8)-H(8B)	0.9600	C(5)-C(8)-H(8B)	109.5
N(2)-H(2N)	0.847(19)	H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
C(2)-C(1)-S(1)	110.1(3)	H(8C)-C(8)-H(8B)	109.5
C(2)-C(1)-I(1)	130.2(3)	C(3)-N(1)-C(2)	110.0(4)
S(1)-C(1)-I(1)	119.7(2)	C(4)-N(2)-C(2)	123.9(3)
C(1)-C(2)-N(1)	115.2(3)	C(4)-N(2)-H(2N)	121(3)
C(1)-C(2)-N(2)	127.2(4)	C(2)-N(2)-H(2N)	113(3)
N(1)-C(2)-N(2)	117.6(3)	C(4)-O(1)-C(5)	121.5(3)
N(1)-C(3)-S(1)	115.7(4)	C(3)-S(1)-C(1)	89.1(2)
N(1)-C(3)-H(3)	122.2		
S(1)-C(3)-H(3)	122.2		
O(2)-C(4)-O(1)	126.5(4)		

8.1.1.3 Anisotrope Auslenkungsparameter [Å²]

Anisotropic displacement parameters (Å² × 10³)

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	45(2)	56(2)	31(2)	0(2)	4(2)	4(2)
C(2)	42(2)	45(2)	31(2)	-1(2)	4(2)	8(2)
C(3)	77(3)	53(3)	50(3)	4(2)	7(2)	-9(2)
C(4)	45(2)	48(2)	35(2)	2(2)	-2(2)	3(2)
C(5)	64(3)	43(2)	50(2)	-3(2)	-5(2)	0(2)
C(6)	163(6)	54(3)	62(3)	14(2)	2(4)	4(4)
C(7)	69(3)	57(3)	90(4)	-5(3)	-15(3)	14(2)
C(8)	66(3)	74(3)	84(4)	-9(3)	-14(3)	-11(3)
N(1)	61(2)	49(2)	37(2)	-1(2)	0(2)	-2(2)
N(2)	58(2)	47(2)	26(2)	-1(1)	1(2)	2(2)
O(1)	70(2)	42(2)	37(1)	2(1)	2(1)	5(1)
O(2)	75(2)	57(2)	39(2)	-3(1)	12(1)	10(2)
I(1)	52(1)	80(1)	44(1)	-5(1)	-9(1)	0(1)
S(1)	75(1)	63(1)	41(1)	17(1)	4(1)	6(1)
C(1)	45(2)	56(2)	31(2)	0(2)	4(2)	4(2)
C(2)	42(2)	45(2)	31(2)	-1(2)	4(2)	8(2)
C(3)	77(3)	53(3)	50(3)	4(2)	7(2)	-9(2)
C(4)	45(2)	48(2)	35(2)	2(2)	-2(2)	3(2)
C(5)	64(3)	43(2)	50(2)	-3(2)	-5(2)	0(2)
C(6)	163(6)	54(3)	62(3)	14(2)	2(4)	4(4)
C(7)	69(3)	57(3)	90(4)	-5(3)	-15(3)	14(2)
C(8)	66(3)	74(3)	84(4)	-9(3)	-14(3)	-11(3)

8.1.1.4 Torsionswinkel [deg]

S(1)-C(1)-C(2)-N(1)	1.5(4)
I(1)-C(1)-C(2)-N(1)	-175.2(3)
S(1)-C(1)-C(2)-N(2)	179.0(3)
I(1)-C(1)-C(2)-N(2)	2.3(6)
S(1)-C(3)-N(1)-C(2)	-0.4(5)
C(1)-C(2)-N(1)-C(3)	-0.7(5)
N(2)-C(2)-N(1)-C(3)	-178.5(4)
O(2)-C(4)-N(2)-C(2)	-1.5(7)
O(1)-C(4)-N(2)-C(2)	178.5(4)
C(1)-C(2)-N(2)-C(4)	57.1(6)
N(1)-C(2)-N(2)-C(4)	-125.4(4)
O(2)-C(4)-O(1)-C(5)	-6.7(6)
N(2)-C(4)-O(1)-C(5)	173.3(4)
C(7)-C(5)-O(1)-C(4)	62.1(5)
C(8)-C(5)-O(1)-C(4)	-62.0(5)

C(6)-C(5)-O(1)-C(4)	-179.5(4)
N(1)-C(3)-S(1)-C(1)	1.1(4)
C(2)-C(1)-S(1)-C(3)	-1.4(3)
I(1)-C(1)-S(1)-C(3)	175.7(3)

8.1.1.5 Wasserstoffbrücken

D-H...A d(D-H) d(H...A) d(D...A) <(DHA)

N(2)-H(2N)...N(1)#1 0.847(19) 2.20(2) 3.025(4) 165(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: #1 -x+1,-y+1,-z+2

8.1.2 Protein-Co-Kristallstruktur von FAK mit 140v

Space group	P1
Cell dimensions [Å]	a=45.431 Å b= 50.873 Å c= 66.894 Å; $\alpha= 98.16^\circ$ $\beta= 101.98^\circ$ $\gamma=93.54^\circ$
Resolution [Å]	1.8
Number of measurements	179,947
Number of unique reflections	51,049
Completeness**	94.0 (88.8)
R _{merge} [%]	3.5 (20.6)
I/S**	20.0 (4.2)

8.1.2.1 Strukturverbesserung (Refinement)

R _{work} /R _{free} * [%]	0.234/0.259
Rmsd bond length [Å]	0.005
Rmsd bond angle [°]	0.818
Average B-factor [Å ²]	33.8
Protein atoms	4106
Ligand	30
Water	179

** values in the last resolution shell (1.79-1.90 Å) shown in brackets

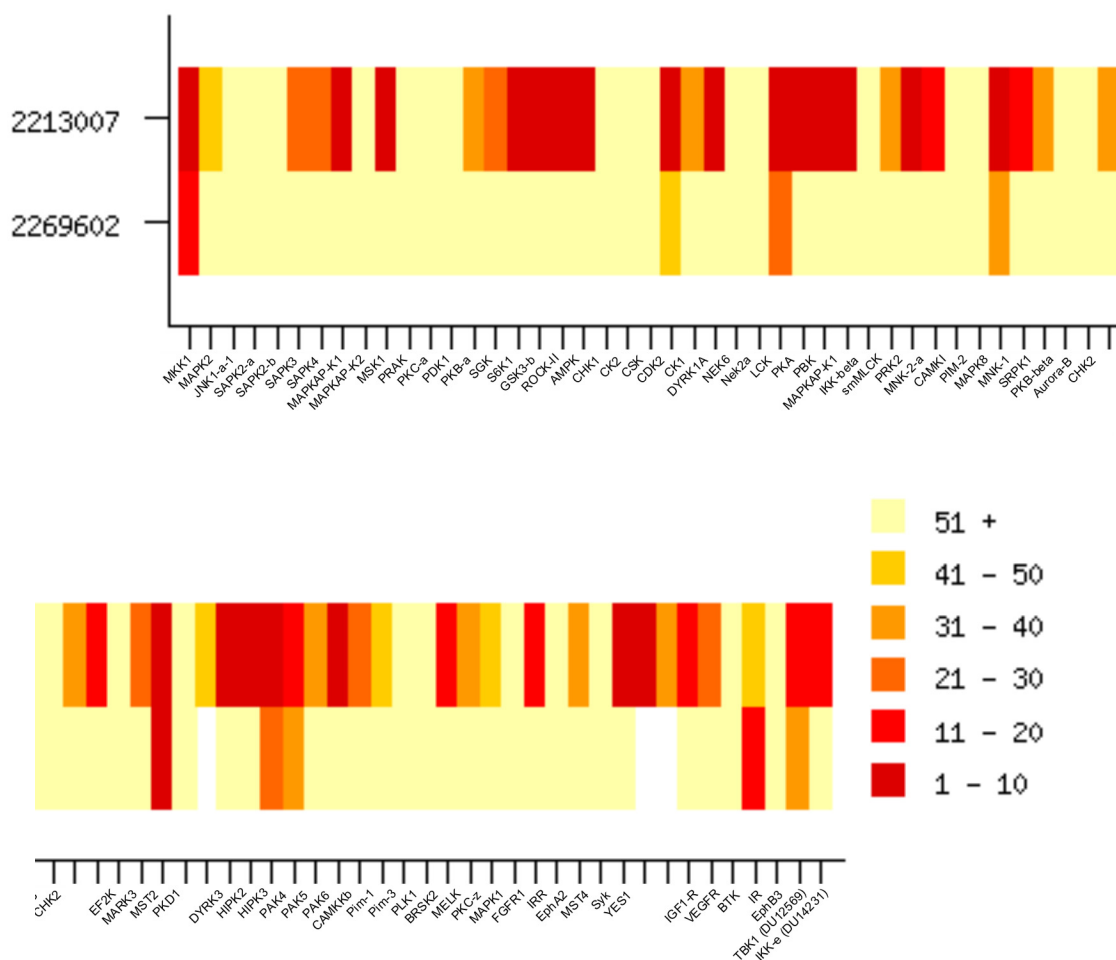
* using randomly selected 5% of data

8.1.2.2 Ramachandran-Analyse

G-factor	0.22
Allowed [%]	99.8
Generously allowed [%]	0.2
Dissallowed [%]	0.0

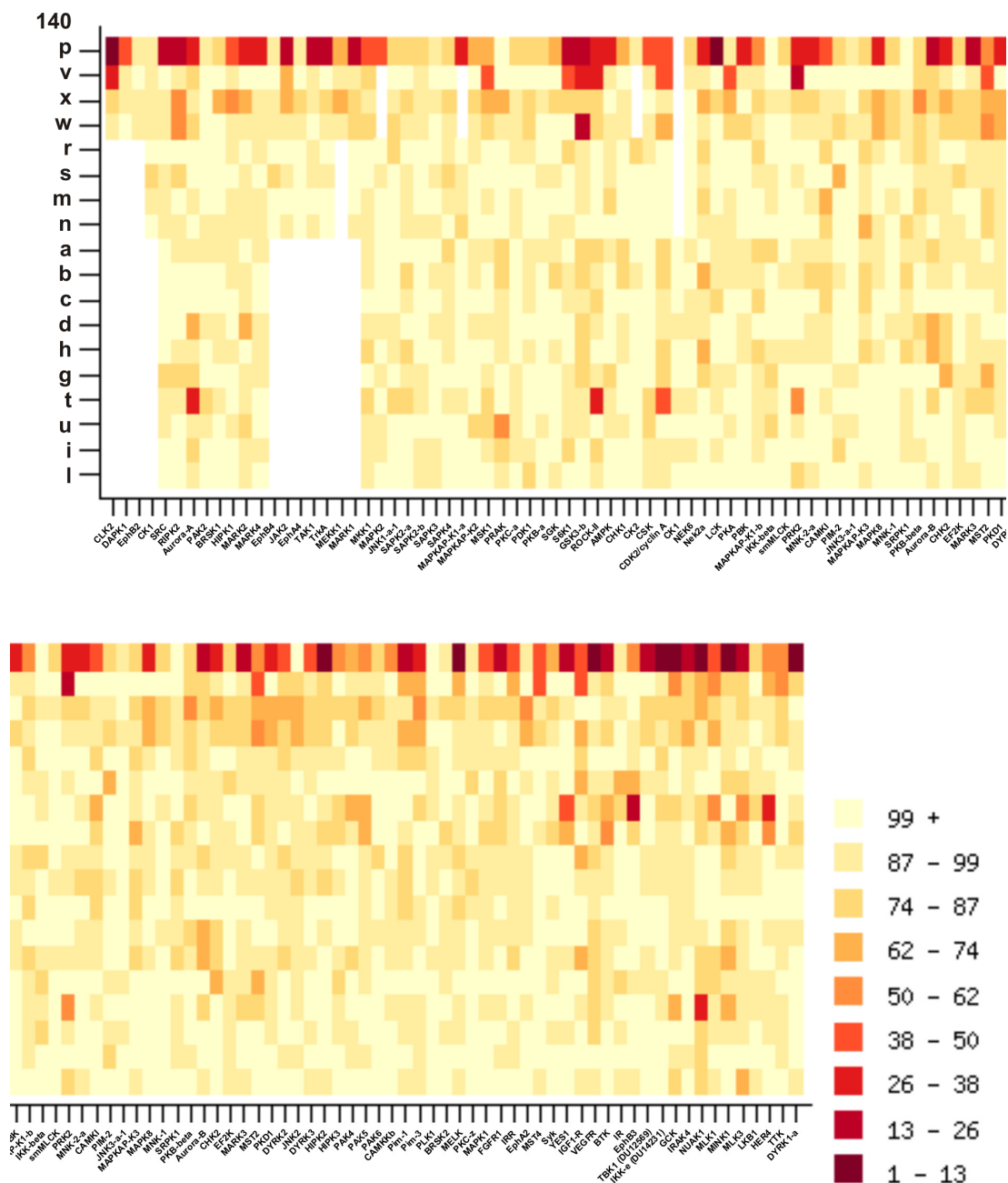
8.1.3 Vergrößerte Darstellung der Abbildung 5.6

Siehe auch Kapitel 5.1.5, Seite 83. Selektivitätsprofil für die Verbindungen **MSC2213007** und **MSC2269602**. Die verbleibenden Kinase-Aktivitäten bei einer Inhibitorkonzentration von 1 μM wurden durch das DSTT gegenüber 80 Kinasen (hauptsächlich STK) bestimmt und sind als „Heatmap“ dargestellt. Dunkelrot entspricht hierbei einer fast vollständigen Hemmung von 90-99%.



8.1.4 Vergrößerte Darstellung der Abbildung 5.11

Siehe auch Kapitel 5.3.6.1, Seite 117. Die verbleibenden Kinase-Aktivitäten bei einer Inhibitor-konzentration von 1 μM wurden durch das DSTT gegenüber 106 Kinasen (STK und RTK) bestimmt und sind als „Heatmap“ dargestellt. Dunkelrot entspricht hierbei einer fast vollständigen Hemmung von 87-99%.



8.2 Literaturverzeichnis

- [1] Collett, M. S.; Erikson, R. L. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1978**, 75, 2021-2024.
- [2] Hunter, T.; Sefton, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1980**, 77, 1311-1315.
- [3] Hanahan, D.; Weinberg, R. A. *Cell* **2000**, 100, 57-70.
- [4] Hunter, T. *Cell* **1997**, 88, 333-346.
- [5] Shay, J.W.; and Bacchetti, S. *Eur. J. Cancer* **1997**, 33, 787-791.
- [6] Hanahan, D.; Folkman, J. *Cell* **1996**, 86, 353-364.
- [7] Cohen, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1, 309-315.
- [8] Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society; **2009**.
- [9] World Cancer Report 2008, IARC (International Agency for Research on Cancer) der WHO; **2008**.
- [10] Baselga, J. *Science* **2006**, 312, 1175-1178.
- [11] Weinmann, H.; Metternich, R. *ChemBioChem* **2005**, 6, 455-459.
- [12] Lander, E. S. *et al. Nature* **2001**, 409, 860-921.
- [13] Die Bezeichnung erfolgt in Anlehnung an das Genom, und bezeichnet den Satz aller Gene die für Kinasen codieren.
- [14] Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, 298, 1912-1934.
- [15] Knighton, D. R.; Zheng, J. H.; Ten Eyck, L. F.; Yuong, N. H.; Taylor, S. S.; Sowadski, J. M. *Science* **1991**, 253, 414-420.
- [16] Hillertz, P. *Dissertation* **2009**, Universität Heidelberg.
- [17] Cherry, M.; Williams, D. H. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 663-673.
- [18] Liu, Y.; Gray, N. S. *Nature Chem. Biol.* **2006**, 2, 358-364.
- [19] Ghose, A. K.; Herbertz, T.; Pippin, D. A.; Salvino, J. M.; Mallamo, J. P. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5149-5171.
- [20] Liao, J. J.-L. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 409-424.
- [21] Fabbro, D.; Ruetz, S.; Buchdunger, E.; Cowan-Jacob, S. W.; Fendrich, G.; Liebetanz, J.; Mestan, J.; O'Reilly, T.; Traxler, P.; Chaudhuri, B.; Fretz, H.; Zimmermann, J.; Meyer, T.; Caravatti, G.; Furet, P.; Manley, P. W. *Pharmacol. Ther.* **2002**, 93, 79-98.
- [22] Liu, Y.; Shah, K.; Yang, F.; Witucki, L.; Shokat, K. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6, 1219-1226.
- [23] Ali, N.; Halfter, U.; Chua, N. H. *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 31626–31629.

-
- [24] Walsh, C.T.; Garneau-Tsodikova, S.; Gatto, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7342-7372.
- [25] Seet, B.T.; Dikic, I.; Zhou, M. M.; Pawson, T. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2006**, *7*, 473-483.
- [26] Koolman, J.; Röhm, K.-H. *Taschenatlas der Biochemie*, Georg Thieme Verlag, **2003**.
- [27] Sebolt-Leopold, J. S.; English, J. M. *Nature* **2006**, *441*, 457-462.
- [28] Garrett, T. P. J.; McKern, N. M.; Lou, M.; Elleman, T. C.; Adams, T. E.; Lovrecz, G. O.; Kofler, M.; Jorissen, R. N.; Nice, E. C.; Burgess, A. W.; Ward, C. W. *Mol. Cell* **2003**, *11*, 499-505.
- [29] Burgess, A. W.; Cho, H. S.; Eigenbrot, C.; Ferguson, K. M.; Garrett, T.P.; Leahy, D. J.; Lemmon, M. A.; Sliwkowski, M. X.; Ward, C. W.; Yokoyama, S. *Mol Cell*. **2003**, *12*, 541-552.
- [30] De Meyts, P.; Whittaker, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 769-783.
- [31] Kim, C.; Vigil, D.; Anand, G.; Taylor, S. S.; *Eur. J. Cell Biol.* **2006**, *85*, 651-654.
- [32] Jeffrey, P. D.; Russo, A. A.; Polyak, K.; Gibbs, E.; Hurwitz, J.; Massagué, J.; Pavlitch N. P. *Nature* **1995**, *376*, 313-320.
- [33] Gold, M. G.; Barford, D.; Komander, D. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2006**, *16*, 693-701.
- [34] Shewchuk, L. M.; Hassell, A. M.; Ellis, B.; Holmes, W. D.; Davis, R.; Horne, E. L.; Kadwell, S. H.; McKee, D. D.; Moore, J. T. *Structure* **2000**, *8*, 1105-1113.
- [35] Frame, S.; Cohen, P. *Biochem. J.* **2001**, *359*, 1-16.
- [36] Nolen, B.; Taylor, S.; Ghosh, G. *Mol. Cell* **2004**, *15*, 661-675.
- [37] Huse, M.; Kuriyan, J. *Cell* **2002**, *109*, 275-282.
- [38] Hubbard, S. R.; Till, J. H. *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, *69*, 373-398.
- [39] Johnson, L. N.; Noble, M. E.; Owen, D. J. *Cell* **1996**, *85*, 149-158.
- [40] Adams, J. A. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2271-2290.
- [41] Traut, T. W. *Mol. Cell. Biochem.* **1994**, *140*, 1-20.
- [42] Voet, D.; Voet, J. G.; Pratt, C. W. *Lehrbuch der Biochemie*, Wiley-VCH Verlag, **2002**.
- [43] Cheng, Y.; Prusoff, W.H. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, *22*, 3099-3108.
- [44] Knight, Z. A.; Kevan, M. S. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 621-637.
- [45] Zum Beispiel in Frantz, B.; Klatt, T.; Pang, M.; Parsons, J.; Rolando, A.; Williams, H.; Tocci, M.J.; O'Keefe, S.J.; and O'Neill, E.A. *Biochemistry* **1998**, *37*, 13846-13853.
- [46] Zhang, J.; Yang, P. L.; Gray, N. S. *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9*, 28-39.

-
- [47] Liu, Y.; Gray, N. S. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 358-364.
- [48] Cowan-Jacob, S. W.; Möbitz, H.; Fabbro, D. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2009**, *21*, 280-287.
- [49] Johnson, L. N. *Quart. Rev. Biophys.* **2009**, *42*, 1-40.
- [50] Z. B. in Atwell, S.; Adams, J. M.; Badger, J.; Buchanan, M. D.; Feil, I. K.; Froning, K. J.; Gao, X.; Hendle, J.; Keegan, K.; Leon, B. C.; Müller-Dieckmann, H. J.; Nienaber, V. L.; Noland, B. W.; Post, K.; Rajashankar, K. R.; Ramos, A.; Russell, M.; Burley, S. K.; Buchanan, S. G. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 55827-55832.
- [51] Dudley, D.T.; Pang, L.; Decker, S. J.; Bridges, A. J.; Saltiel, A. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1995**, *92*, 7686-7689.
- [52] Favata, M. F.; Horiuchi, K. Y.; Manos, E. J.; Daulerio, A. J.; Stradley, D. A.; Feeser, W. S.; Van Dyk, D. E.; Pitts, W. J.; Earl, R. A.; Hobbs, F. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 18623-18632.
- [53] Sebolt-Leopold, J. S.; Dudley, D. T.; Herrera, R.; Van Becelaere, K.; Wiland, A.; Gowan, R. C.; Tecle, H.; Barrett, S. D.; Bridges, A.; Przybranowski, S. *Nat. Med.* **1999**, *5*, 810-816.
- [54] Davidson, W.; Frego, L.; Peet, G. W.; Kroe, R. R.; Labadia, M. E.; Lukas, S. M.; Snow, R. J.; Jakes, S.; Grygon, C. A.; Pargellis, C. *Biochemistry* **2004**, *43*, 11658-11671.
- [55] Cozza, G.; Bortolato, A.; Menta, E.; Cavalletti E.; Spinelli, S.; Moro, S. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 778-786.
- [56] Gumireddy, K.; Reddy, M. V.; Cosenza, S. C.; Boominathan, R.; Baker, S. J.; Papathi, N.; Jiang, J.; Holland, J.; Reddy, E. P. *Cancer Cell.* **2005**, *7*, 275-286.
- [57] Barnett, S. F.; Defeo-Jones, D.; Fu, S.; Hancock, P. J.; Haskell, K. M.; Jones, R. E.; Kahana, J. A.; Kral, A. M.; Leander, K.; Lee, L. L.; Malinowski, J.; McAvoy, E. M.; Nahas, D. D.; Robinson, R. G.; Huber, H. E. *Biochem. J.* **2005**, *385*, 399-408.
- [58] García-Echeverría, C.; Furet, P.; Gay, B.; Fretz, H.; Rahuel, J.; Schoepfer, J.; Caravatti G. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1741-1744.
- [59] Schirmer, A.; Kennedy, J.; Murli, S.; Reid, R.; Santi, D. V. *Proc. Natl Acad. Sci.* **2006**, *103*, 4234-4239.
- [60] Bain, J.; McLauchlan, H.; Elliott, M.; Cohen, P. *Biochem J.* **2003**, *371*, 199-204.
- [61] Davies, S. P.; Reddy, H.; Caivano, M.; Cohen, P. *Biochem. J.* **2000**, *351*, 95-105.
- [62] Fabian, M.A.; Biggs, W.H.; Treiber, D. K.; Atteridge, C. E.; Azimioara, M. D.; Benedetti, M. G.; Carter, T. A.; Ciceri, P.; Edeen, P. T.; Floyd, M.; Ford, J. M.; Galvin,

- M.; Gerlach, J. L.; Grotzfeld, R. M.; Herrgard, S.; Insko, D. E.; Insko, M. A.; Lai, A. G.; L  lias, J. M.; Mehta, S. A.; Milanov, Z. V.; Velasco, A. M.; Wodicka, L. M.; Patel, H. K.; Zarrinkar, P. P.; Lockhart, D. J. *Nat. Biotechnol.* **2005**, 23, 329-336.
- [63] Karaman, M. W.; Herrgard, S.; Treiber, D. K.; Gallant, P.; Atteridge, C. E.; Campbell, B. T.; Chan, K. W.; Ciceri, P.; Davis, M. I.; Edeen, P. T.; Faraoni, R.; Floyd, M.; Hunt, J. P.; Lockhart, D. J.; Milanov, Z. V.; Morrison, M. J.; Pallares, G.; Patel, H. K.; Pritchard, S.; Wodicka, L. M.; Zarrinkar, P. P. *Nat. Biotechnol.* **2008**, 26, 127-132.
- [64] Fern  ndez, A.; Crespoa, A.; Tiwaria, A. *Drug Discov. Today* **2009**, 14, 1-5.
- [65] Sinngem    aus: Ullrich, A. *"Kinases as Targets for Cancer Therapy Development"* Emanuel-Merck-Vorlesung, Darmstadt **2009**.
- [66] Petrelli, A.; Valabrega, G. *Expert Opin. Pharmacother.* **2009**, 10, 589-600.
- [67] Daub, H.; Specht, K.; Ullrich, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 1001-1010.
- [68] Morphy, R.; Kay, C.; Rankovic, Z. *Drug Discov. Today* **2004**, 9, 641-651.
- [69] *Drug Pipeline Update 2010*, Bioseeker Group, **2010**.
- [70] Hughes, B. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, 9, 89-92.
- [71] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/0224651bl.pdf
- [72] *Kinase Therapeutics: Pipeline Assessment and Commercial Prospects*, Insight-PharmaReports, **2010**.
- [73] Deininger, M.; Buchdunger, E.; Druker, B. J. *Blood* **2005**, 105, 264026-53.
- [74] Offizieller Beurteilungsbericht der EMEA:
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sprycel/H-709-de1.pdf>
- [75] Offizieller Beurteilungsbericht der EMEA:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005721.pdf
- [76] Offizieller Beurteilungsbericht der EMEA:
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/H-690-de1.pdf>
- [77] Smith, R.; Barbosa, J.; Blum, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2775-2778.
- [78] Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, 30, 275-282.
- [79] Rabindran, S. K.; Discafani, C. M.; Rosfjord, E. C.; Baxter, M.; Floyd, M. B.; Golas, J.; Hallett, W. A.; Johnson, B. D.; Nilakantan, R.; Overbeek, E.; Reich, M. F.; Shen, R.; Shi1, X.; Tsou, H.-R.; Wang, Y.-F.; Wissner, A. *Cancer Research* **2004**, 64, 3958-3965.

-
- [80] Spicer, J. A. *Expert Opin. Drug Discov.* **2008**, 3, 801-817.
- [81] Alanine, A.; Nettekoven, M.; Roberts, E.; Thomas, A. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2003**, 6, 51-66.
- [82] Bleicher, K. H.; Böhm, H.-J.; Müller, K.; Alanine, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, 2, 369-378.
- [83] van Montfort, R. L. M.; Workman, P. *Trends Biotechnol.* **2009**, 5, 315-328.
- [84] Congreve, M.; Murray, C. W.; Blundell, T. L. *Drug Discov. Today* **2005**, 10, 895-907.
- [85] Rees, D.C. Congreve, M.; Murray, C. W.; Carr, R. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 660-672.
- [86] z. B. in Kolb, P.; Huang, D.; Dey, F.; Caflisch, A. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1179-1188.
- [87] Jhoti, H.; Cleasby, A.; Verdonk, M.; Williams, G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, 11, 485-493.
- [88] Schulz, M. N.; Hubbard, R. E. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2009**, 9, 615-621.
- [89] von Ahsen, O.; Bömer, U. *ChemBioChem* **2005**, 6, 481-490.
- [90] z.B. Balleste, P. J.; Finn, P. W.; Richards, W. G. *J. Mol. Graph. Mod.* **2009**, 27, 836-845.
- [91] Böhm, H.-J.; Flohr, A.; Stahl, M. *Drug Discov. Today: Technol.* **2004**, 1, 217-224.
- [92] im Bereich der PKI z. B. Vieth, M.; Erickson, J.; Wang, J.; Webster, Y.; Mader, M.; Higgs, R.; Watson, I. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6456-6466.
- [93] Wermuth, C. *Med. Chem. Res.* **2001**, 10, 431-439.
- [94] Kubinyi, H.; Müller, G. *Chemogenomics in Drug Discovery*, Wiley-VCH, **2004**.
- [95] Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2235-2246.
- [96] DeSimone, R. W.; Currie, K. S.; Mitchell, S. A.; Darrow, J. W.; Pippin, D. A. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2004**, 7, 473-494.
- [97] Zhao, H.; Akritopoulou-Zanze, I. *Expert Opin. Drug Discov.* **2010**, 5, 123-134.
- [98] Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893-930.
- [99] Costantino, L.; Barloccob, D. *Curr. Med. Chem.* **2010**, 13, 65-85.
- [100] Müller, G. *Drug Discov. Today* **2003**, 8, 681-691.
- [101] Duarte, C. D.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, 7, 1108-1119.

-
- [102] McMahon, G.; Sun, L.; Liang, C.; Tang, C. *Curr. Opin. Drug Develop.* **1998**, *1*, 131-146.
- [103] Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3-25.
- [104] Sadowski, J.; Kubinyi, H. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3325-3329.
- [105] Liverton, N. J.; Butcher, J. W.; Claiborne, C. F.; Claremon, D.A.; Libby, D. E.; Nguyen, K. T.; Pitzenberger, S. M.; Selnick, H. G.; Smith, G. R.; Tebben, A.; Vacca, J. P.; Varga, S. L.; Agarwal, L.; Dancheck, K.; Forsyth, A. J.; Fletcher, D. S.; Frantz, B.; Hanlon, W. A.; Harper, C. F.; Hofsess, S. J.; Kostura, M.; Lin, J.; Luell, S.; O'Neill, E. A.; Orevillo, C. J.; Pang, M.; Parsons, J.; Rolando, A.; Sahly, Y.; Visco, D. M.; O'Keefe, S. J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2180-2190.
- [106] Sawyer, J.S.; Anderson, B. D.; Beight, D. W.; Campbell, R. M.; Jones, M. L.; Herron, D. K.; Lampe, J.W.; McCowan, J. R.; McMillen, W. T.; Mort, N.; Parsons, S.; Smith, E. C.; Vieth, M.; Weir, L. C.; Yan, L.; Zhang, F.; Yingling, J. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3953.
- [107] Peifer, C.; Abadleh, M.; Bischof, J.; Hauser, D.; Schattel, V.; Hirner, H.; Knippschild, U.; Laufer, S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7618-7630.
- [108] Foloppe, N.; Fisher, L. M.; Howes, R.; Kierstan, P.; Potter, A.; Robertson, A. G.; Surgenor, A. E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4332-4345.
- [109] Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *11*, 6689-6692.
- [110] In mehreren Patentschriften sind Aryl-substituierte Azaindole mit 5-CN-Substitution zwar im allgemeinen Anspruch erwähnt, jedoch keine expliziten Substanzen beschrieben. Siehe z. B. Dorsch, D.; Wuchrer, M.; Burgdorf, L.; Sirrenberg, C.; Eudar, C.; Müller, T.; Merkul, E. WO2008155000, **2008**. Siehe auch Aadal Nielsen, P.; Brimert, T.; Kristoffersson, A.; Linnanen, T.; Sjö, P. WO2004016609, **2004**.
- [111] z. B. in Sundberg, R. J. *Indoles*, Academic Press San Diego, **1996**.
- [112] z. B. in Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.
- [113] Wensbo, D.; Eriksson, A.; Jeschke, T.; Annby, U.; Gronowitz, S.; Cohen, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2823-2826.
- [114] Park, S. S.; Choi, J.-K.; Yum, E. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 627-630.
- [115] Ujjainwalla, F.; Warner, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5355-5358.
- [116] Lee, M. S.; Yum, E. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 535-536.
- [117] Bei Indolen ist diese Strategie mehrfach beschrieben; Für Azaindole siehe Ujjainwalla, F.; Walsh, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6441-6445.

-
- [118] Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 510-512.
- [119] Bei Indolen ist diese Strategie mehrfach beschrieben; Für Azaindole siehe Trejo, A.; Arzeno, H.; Browner, M.; Chanda, S.; Cheng, S.; Comer, D. D.; Dalrymple, S. A.; Dunten, P.; Lafargue, J.; Lovejoy, B.; Freire-Moar, J.; Lim, J.; McIntosh, J.; Miller, J.; Papp, E.; Reuter, D.; Roberts, R.; Sanpablo, F.; Saunders, J.; Song, K.; Villasenor, A.; Warren, S. D.; Welch, M.; Weller, P.; Whiteley, P. E.; Zeng, L.; Goldstein, D. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4702-4713.
- [120] Fürstner, A.; Hupperts, A.; Ptock, A.; Janssen, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215-5229.
- [121] Kelly, A. H.; Parrick, J. *J. Chem. Soc.* **1970**, *3*, 303-307.
- [122] Okuda, S.; Robison, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *81*, 740-743.
- [123] Sun, X.; Wang, C.; Li, Z.; Zhang, S.; Xi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7172-7173.
- [124] Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662.
- [125] Park, S.S.; Choi, J.K.; Yum, E.K.; Ha, D.C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 627-630.
- [126] Mohrhardt, T. *Dissertation* **2005**, TU Darmstadt.
- [127] Heinrich, T.; Katzer, M. diverse Syntheseprotokolle aus der Merck-internen Reaktionsdatenbank.
- [128] Für Larock-Synthesen verwendetes Katalysatorsystem z. B. in Roschangar, F.; Liu, J.; Estanove, E.; Dufour, M.; Rodriguez, S.; Farina, V.; Hickey, E.; Hossain, A.; Jones, P.-J.; Lee, H.; Lu, B. Z.; Varsolona, R.; Schröder, J.; Beaulieu, P.; Gillard, J.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 363-366.
- [129] Dies wird z. B. auch bei Alkaloid-Indolsynthesen berichtet: Ma, J.; Yin, W.; Zhou, H.; Liao, X.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 264-273.
- [130] Koradin, C.; Dohle, W.; Rodriguez, A. L. Schmid, B.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1571-1587.
- [131] Tschitschibabin, A. E.; Konowalowa, R. A.; Konowalowa, A. *Ber. Deutschen Chem. Gesellsch.* **1921**, *54*, 814-822.
- [132] Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1515-1519.
- [133] Forlani, L. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 1461-1464.
- [134] Sy, W. W. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 3215-3219.
- [135] Das Verhältnis ließ sich im ¹H-NMR über die Signale der Methylgruppen ableiten, da das Methyl-Signal des Pyridinium-Salzes erwartungsgemäß tieffeld-verschoben auftrat.
- [136] Gee, M. G.; Lee, W. J.; Yum, E. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 1193-1196.

-
- [137] Für die oxidative Demethylierung von Pyrrolderivaten siehe z. B. Rosenau, T.; Hofinger, A.; Potthast, A.; Kosma, P. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 541-544 und darin zitierte Literatur.
- [138] Smith, A. L.; Stevenson, G. I.; Swain, C. J.; Castro, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8317-8320.
- [139] Robins, R. K.; Godefroi, E. F.; Taylor, E. C.; Lewis, L. R.; Jackson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2574-2579.
- [140] Jacob, L. A.; Chen, B.-L.; Stec, D. *Synthesis* **1993**, 6, 611-614.
- [141] Bei Indolen z. B. in Finaru, A.; Berthault, A.; Besson, T.; Guillaumeta, G.; Berteina-Raboina, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 787-790.
- [142] Barluenga, J.; Gonzdez, J. M.; Garca-Martin, M. A.; Campos, P. J.; Asensiog, G. J. *Org. Chem.* **1993**, 58, 2058-2060.
- [143] Koolman, H.; Heinrich, T.; Böttcher, H.; Rautenberg, W.; Reggelin, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1879-1882.
- [144] Katritsky, A. R.; Akutagawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 26, 5935-5938.
- [145] Tokuyama, H.; Kaburagi, Y.; Chen, X.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2000**, 3, 429-434.
- [146] Handy, S. T.; Bregman, H.; Lewis, J.; Zhang, X.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 427-430.
- [147] Mederski, W.W.K.R.; Lefort, M.; Germann, M.; Kux, D. *Tetrahedron* **1999**, 55, 12757-12770 und weitere Beispiele aus der Merck Serono-internen Reaktionsdatenbank.
- [148] Für Indole: Arcadi, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3915-3918.
- [149] Für Indole: Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Lamba, D.; Marinelli, F.; Parisia, L. M. *Synthesis* **2003**, 5, 728-734.
- [150] Für eine Übersicht bei Indolen siehe: Battistuzzi, G.; Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671-2681.
- [151] Lu, B. Z.; Zhao, W.; Wei, H.-X.; Dufour, M.; Farina, V.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3271-3274.
- [152] Arcadi, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F.; Di Giuseppe, S.; Fabrizi, G. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2409-2412.
- [153] Kumar, V.; Dority, J. A.; Bacon, E. R.; Singh, B.; Leshner, G. Y.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6995-6998.

-
- [154] Rodriguez, A. L.; Koradin, C.; Dohle, W.; Knochel, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2488-2490.
- [155] Amjad, M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 539-541.
- [156] Für eine Cyclisierung mit Barluenga's Reagenz siehe Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406-2409.
- [157] Für die N-Detosylierung bei Indolen werden meist basische Bedingungen oder starke Nukleophile verwendet, siehe z. B. Gilbert, E. J.; Chisholm, J. D.; Van Vranken, D. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5670-5676 und Fleming, I.; Frackenpohl, J.; Ila, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1229-1235.
- [158] Der beschleunigende Effekt eines polaren Lösungsmittels wie DMF auf die Suzuki-Reaktion wurde in der Literatur berichtet, siehe z. B. Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213-222.
- [159] Anderson, J. C.; Namli, H.; Roberts, C. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15123-15134.
- [160] Navarro, O.; Kaur, H.; Mahjoor, P.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3173-3180.
- [161] Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550-9561.
- [162] Harker, R. L.; Crouch, D. *Synthesis* **2007**, *1*, 0025-0027.
- [163] Für die Verwendung von Tetra-arylborat-Salzen als Nukleophil in der Suzuki-Kupplung siehe z. B. Bumagin, N. A.; Bykov, V. V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 14437-14450.
- [164] Aus DMF kann unter Hydroxidionen-Anlagerung und Abspaltung von Ameisensäure eine Dimethyl-Amin-Pd-Spezies generiert werden, aus der eine β -H-Eliminierung möglich ist, siehe Ghosez, I.; Franc, C.; Denonne, F.; Cuisinier, C.; Touillaux, R. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1827-1839.
- [165] Hays, J. L.; Watowich, S. J. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 27456-27463; Wang, X.; Le, P.; Liang, C.; Chan, J.; Kiewlich, D.; Miller, T. *Mol. Cancer Ther.* **2003**, *2*, 1085-1092.
- [166] Goldstein, D. M.; Martin, T.; Trejo, A.; Sjogren, E. B. WO9920624, **1999**.
- [167] Z. B. Imidazole in Lee, J. C.; Laydon, J. T.; McDonnell, P. S.; Gallagher, T. F.; Kumar, S.; Green, D.; McNulty, D.; Blumenthal, M. J.; Heys, J. R.; Landvatter, S. W.; Strickler, J. E.; McLaughlin, M. M.; Siemens, I. R.; Fisher, S. M.; Livi, G. P.; White, J. R.; Adams, J. L.; Young, P. R. *Nature* **1994**, *372*, 739-746.
- [168] Porter, J.; Lumb, S.; Franklin, R. J.; Gascon-Simorte, J. M.; Calmiano, M.; Riche, K. L.; Lallemand, B.; Keyaerts, J.; Edwards, H.; Maloney, A.; Delgado, J.; King, L.; Fo-

- ley, A.; Lecomte, F.; Reuberson, J.; Meier, C.; Batchelor, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2780-2784.
- [169] Morishita, R.; Aoki, M.; Hashiya, N. *Curr. Gene Ther.* **2004**, *4*, 199-206.
- [170] Ma, P. C.; Maulik, G.; Christensen, J.; Salgia, R. *Cancer Metastasis Rev.* **2003**, *22*, 309-325.
- [171] Hale, K. K.; Trollinger, D.; Rihaneck, M.; Manthey, C. L. *J. Immunol.*, **1999**, *7*, 4246-4252.
- [172] Chen, Z.; Gibson, T. B.; Robinson, F.; Silvestro, L.; Pearson, G.; Xu, B.; Wright, A.; Vanderbilt, C.; Cobb, M. H. *Chem. Rev.* **2001**, *8*, 2449-2476.
- [173] Saklatvala, J. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2004**, *4*, 372-377.
- [174] Billingsley, K. L.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5359-5363.
- [175] Vielen Dank an Paul Czodrowski für die Durchführung der Docking-Studien und für die Visualisierung der Ergebnisse.
- [176] Nakamura, T.; Matsumoto, K.; Kiritoshi, A.; Tano, Y.; Nakamura, T. *Cancer Res.* **1997**, *57*, 3305-3313.
- [177] Levin, V. A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 682-684.
- [178] Z. B. in Croisy-Delcey M.; Croisy A.; Carrez D.; Huel C.; Chiaroni A.; Ducrot P.; Bisagni E.; Jin L.; Leclercq G. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2629-2641.
- [179] Charles, M. D.; Schultz, P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3965-3968.
- [180] Merkul, E. Vortragsreihe organische Chemie, Merck KGaA, 14.01.2010.
- [181] Gelman, D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993-5996.
- [182] Ujjainwalla, F.; Walsh, T. F.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6441-6445.
- [183] Jacob, L. A.; Chen, B.-L.; Stec, D. *Synthesis* **1993**; *6*, 611-614.
- [184] Heinrich, T. Merck KGaA, Darmstadt, *persönliche Kommunikation* im Juli **2008**.
- [185] Fürstner, A.; Kennedy, W.J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7398-7410.
- [186] Müller, S.; Liepold, B.; Bestmann, H. J. *Synlett*, **1996**, 521-522.
- [187] Bestmann, H. J. *Synth. Comm.* **1984**, *14*, 155-161.
- [188] Merck-interne Inhibitionsdaten von Verbindungen ähnlicher Struktur zeigen ein hohes eudismisches Verhältnis.
- [189] Z. B. in Crew, A. P.; Panicker, B.; Dong, H.-Q. WO2006107756, **2006**.
- [190] Al-Shaar, A. H. M.; Gilmour, D. W.; Lythgoe, D. J. McClenaghan, I.; Ramsden, C. *A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2779-2788.
- [191] Lythgoe, D. J.; Ramsden, C. A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1994**, *61*, 3-4.

- [192] Z. B. durch Hydrolyse der entsprechenden Carbamate in Kirk, K. L.; Cohen, L. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3647-3648.
- [193] Z. B. durch Decarboxylierung von Imidazol-Carbonsäuren in Jesse C. Rabinowitz. *J. Biol. Chem.* **1956**, *218*, 175-187.
- [194] Z. B. durch Cyclisierung von Nitril-Derivaten in Bader, H.; Downer, J. D., Driver, P. *J. Chem. Soc.* **1950**, 2775-2784.
- [195] Hunter, G.; Nelson, J. A. *Can. J. Res. Sect. B* **1941**, *19*, 296-300.
- [196] In Anlehnung an Ehrenkauf, R. E.; Ram, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3415-3418.
- [197] Die Ionisierungsenergie für Imidazol liegt bei 8.78 eV; Thiazol hat 9.50 eV. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH Verlag, **2003**.
- [198] Sparey, T.; Abeywickrema, P.; Almond, S.; Brandon, N.; Byrne, N.; Campbell, A.; Hutson, P. H.; Jacobson, M.; Jones, B.; Munshi, S.; Pascarella, D.; Pike, A.; Prasad, G. S.; Sachs, N.; Sakatis, M.; Sardana, V.; Venkatramane, S.; Young, M. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3386-3391.
- [199] Shafiee, A.; Mazloumi, A.; Cohen, V. I. *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 1563-1566.
- [200] Athmani, S.; Farhat, M. F.; Iddon, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 973-977.
- [201] Grehn, L. *Chemica Scripta* **1978**, *13*, 78-95.
- [202] Gronowitz, S; Wensbo, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10323-10342.
- [203] Yang, Y.; Hörnfeldt, A.-B.; Gronowitz, S. *Chem. Scripta* **1988**, *28*, 275-279.
- [204] Delgado, O.; Müller, H. M.; Bach, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2322-2339.
- [205] Ung, A. T.; Pyne, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1395-1407.
- [206] Kelly, T. R.; Lang, F. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4623-4633.
- [207] Palimkar, S. S.; Kumar, P. H.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5109-5115.
- [208] Gomtsyan, A.; Didomenico, S.; Lee, C.-H.; Stewart, A. O.; Bhagwat, S. S.; Kowaluk, E. A.; Jarvis, M. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4165-4168.
- [209] Für ein explizites Beispiel, in dem ein Boc-geschütztes Iodanilin nach Sonogashira mit TBAF *in-situ* in einer Eintopf-Reaktion zum entsprechenden Indol cyclisiert wird siehe Suzuki, N.; Yasaki, S.; Yasuhara, A.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1170-1173.
- [210] Choi-Sledeski, Y.-M.; Kearney, R.; Poli, G.; Pauls, H.; Gardner, C.; Gong, Y.; Becker, M.; Davis, R.; Spada, A.; Liang, G.; Chu, V.; Brown, K.; Collussi, D.; Leadley, R.; Rebello, S.; Moxey, P.; Morgan, S.; Bentley, R.; Kasiewski, C.; Maignan, S.; Guilloteau, J.-P.; Mikol, V. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 681-684.

-
- [211] Harcken, C.; Ward, Y.; Thomson, D.; Riether, D. *Synlett* **2005**, 20, 3121-3125.
- [212] Sanz, R.; Guilarte, V.; Castraviejo, M. P. *Synlett* **2009**, 19, 3006-3010.
- [213] Knochel *et al.* erwähnen den Einfluss von NMP auf die Basenstärke von KO^tBu um eine Cyclisierung zum Pyrrol zu induzieren in Rodriguez, A. L.; Koradin, C.; Dohle, W.; Knochel, P. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 2607-2609.
- [214] Stuerga, D.; Delmotte, M. in *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [215] Z. B. in Humphrey, C. E.; Easson, M. A. M.; Tierney, J. P.; Turner, N. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 849-852.
- [216] Z. B. in Chen, J. J.; Deshpande, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8873-8876.
- [217] Z. B. in Katritzky, A. R.; Zhang, Y.; Singh, S. K.; Steel, P. J. *Arkivoc* **2003**, (xv), 47-64.
- [218] Hayes, B. L. *Aldrichimica Acta* **2004**, 37, 66-76.
- [219] Zwar wird das Pyrrolo[3,2-*d*]thiazole in Murphy, B. P.; Glenn, R. W. Jr.; Lim, M. I.; Gardlik, J. M.; Jones, S. D.; Laidig, W. D.; Shaffer, J. D. WO2005077324, **2005**, als ein Keratin Farbstoff beansprucht, jedoch ist seine Synthese weder beschrieben noch aus dem Kontext ersichtlich.
- [220] In mehreren Versuchen konnte auch bei kurzer Reaktionslaufzeit nur eine schwarze, hoch-viskose Masse erhalten werden, deren massenspektrometrische Untersuchung nicht auf die Entstehung des gewünschten Produkts hindeutete.
- [221] Do, H.-Q.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2009**, 11, 421-423.
- [222] Benin, V.; Yeates, A. T.; Dudis, D. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, 45, 811-819.
- [223] Hodgetts, K. J.; Kershaw, M. T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1363-1365.
- [224] Boga, C.; Vecchio, E.; Forlani, L.; Todesco, P. E. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 601, 233-236.
- [225] Rezaie, R.; Joseph, B.; Bremner, J.B.; Guillaumet, G. *Heterocycles* **1998**, 48, 2079-2088.
- [226] 7-Azaindole sind als GSK3 β -Inhibitoren bekannt, z. B. in Seefeld, M. A.; Rouse, M. B.; McNulty, K. C.; Sun, L.; Wang, J.; Yamashita, D. S.; Luengo, J. I.; Zhang, S.; Minthorn, E. A.; Concha, N. O.; Heering, D. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2244-2248 und Mettey, Y.; Gompel, M.; Thomas, V.; Garnier, M.; Leost, M.; Ceballos-Picot, I.; Noble, M.; Endicott, J.; Vierfond, J.-M.; Meijer, L. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 222-236.

-
- [227] Eine derartige Reaktion ist für Thiazole beschrieben in Motiwala, H. F.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 369-374.
- [228] Wensbo, D.; Gronowitz, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10323-10342.
- [229] Bei unbekannten Heck-Substraten wird mehrfach auf die Testung von unterschiedlichsten Reaktions-Systemen hingewiesen, da für Heck-Reaktionen auch im Bereich der Aryl-Iodide noch keine universellen Bedingungen bekannt sind. Z. B. in Link, J. T.; Overman, L. E., *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, New York, **1998**, 262 und Bräse, S.; de Meijere, A. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, New York, **1998**, 99.
- [230] Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989-7000.
- [231] Generell sind Carbamat-Schutzgruppen am anilinischen Stickstoff in Larock-Reaktionen bekannt, z. B. in Leogane, O.; Lebel, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 350-352.
- [232] Das Piperidiny-Pyrazolyl-Aminopyridin-Motiv ist vielfach als hochaktives Kinase-inhibitor-Element beschrieben worden z. B. in Steinig, A. G.; Mulvihill, M. J.; Wang, J.; Werner, D. S.; Weng, Q.; Kan, J.; Coate, H.; Chen, X. US20090197862, **2009**.
- [233] Weitere, in Auftragssynthese hergestellte 6-Benzyl-artig substituierte Derivate zeigen eine deutliche Inhibition der FA-Kinase und bestätigen 6-Benzyl-Pyrrolo[2,3-*d*]thiazole als neuartige Leitstruktur für FAK.
- [234] Vielen Dank an Djordje Musil und seine Mitarbeiter für die Durchführung und Auswertung der Kristallisationsexperimente, sowie an Mireille Krier für die Visualisierung der Cokristallstrukturen.
- [235] Die derzeit bekannten, und in der Chemical Abstracts Datenbank registrierten Verbindungen, die die erwähnten Heterocyclen-Systeme als Grundstruktur besitzen, belaufen sich jeweils auf 3-20 Verbindungen. Die meisten Systeme sind bisher nicht einmal als biologisch aktive Moleküle erwähnt.
- [236] OECD, Paris, **1981**, Test Guideline 107.
- [237] Hong, C. S.; Seo, J. H.; Yum, E. K.; Sung, N.-D. *Heterocycles* **2004**, *63*, 631-634 und Marsais, F.; Estel, L.; Queguiner, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *53*, 2740-2757.
- [238] Goud, R. M.; Goud, P. S.; Reddy, K. R.; Ashok, D. *J. Chem. Research* **2003**, *12*, 806-807.
- [239] Richardson, C.; Reed, C. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4750-4755.
- [240] Tanner, M.; Ludi, A. *Chimica* **1980**, *34*, 23-24.
- [241] Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. *Synthesis* **2004**, *11*, 1889-1894.

-
- [242] Montalbetti, C.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.
- [243] Slavik, S. *Dissertation* **2005**, TU Darmstadt.
- [244] Bass, R. J.; Alker, D.; Cross, P. E. US5071844A1, **1991**.
- [245] Deng, X.; Mani, N. S. *Tetrahedron: Asymetry* **2005**, *16*, 661-664.
- [246] Synthese des Tosylazids nach McElwee-White, L.; Dougherty, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3466-3474.
- [247] Koelsch, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2993-2995.

Hannes Koolman
Kiesbergstraße 48
64285 Darmstadt

Darmstadt, 9. Januar 2011

Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Ich habe bisher noch keinen Promotionsversuch unternommen.

Hannes Koolman

HANNES KOOLMAN

Geboren am: 20.04.1982 in Karlsruhe
Anschrift: Kiesbergstr. 48, 64285 Darmstadt

BERUFSTÄTIGKEIT

- 09/2007 – 08/2010 **Merck Serono, Darmstadt**
Promotionsstudium: Technische Universität Darmstadt
Thema: „*Synthese neuartiger N-Heterocyclen als Template für Kinase-Inhibitoren*“, Betreuer: Prof. Reggelin
- 11/2006 – 04/2007 **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt**
Master Thesis im Bereich Libraries and Automation
- 09/2005 – 11/2005 **Merck KGaA, Darmstadt**
Praktikum im Bereich Medizinische Chemie

HOCHSCHULAUSBILDUNG

- 13.12.2010 **Promotion zum Dr. rer. nat.**
Gesamturteil: "sehr gut mit Auszeichnung"
- 24.04.2007 **Abschluss Master of Science**
Thema: „*Studies towards new CNS-active ligands*“,
Betreuer Prof. Gmeiner, Gesamtnote: 1,4
- 10/2005 – 04/2007 **Masterstudium „Molecular Life Science“**
Friedrich-Alexander Universität, Erlangen-Nürnberg
- 08.09.2005 **Abschluss Bachelor of Science**
Thema: „*Synthesis of novel [Lys8-9]-NT(8-13)-derivatives by exchange of Lysine against aromatic and linear aliphatic analogues*“, Gesamtnote: 2,1
- 10/2002 – 09/2005 **Grund- und Bachelorstudium „Molecular Life Science“**
Friedrich-Alexander Universität, Erlangen-Nürnberg

ZIVILDienst

- 09/2001 – 06/2002 Evang. Sozialstation, Karlsruhe

SCHULAUFBILDUNG

- 1994 – 06/2001 Otto-Hahn-Gymnasium, Karlsruhe, Abiturnote: 1,6
- 1988 – 1994 Freie Waldorfschule, Karlsruhe